

**Echokardiographische Evaluation der diastolischen
Funktion bei Patienten mit schwerer systolischer
Herzinsuffizienz und implantiertem
linksventrikulärem Drucksensor**

zur Erlangung des akademischen Grades

doctor medicinae (Dr. med.)

**vorgelegt dem Rat der Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Schiller-Universität Jena**

von Eva Luthardt

geboren am 03.03.1986 in Arnstadt

Gutachter

1. PD Dr. med. Tudor-Constantin Pörner, Jena
2. PD Dr. med. Paul La Rosée, Jena
3. Prof. Dr. med. Jan Gummert, Bad Oeynhausen

Tag der öffentlichen Verteidigung: Jena, 15.01.2013

Abkürzungsverzeichnis

2D-STE	2-Dimensionale Speckle Tracking
A	Späte transmitrale Spitzengeschwindigkeit (A-Welle)
A	Während des späten diastolischen Einstroms gemessen
A _{dur}	Dauer des späten transmitralen Einflusses
A'	Spätdiastolische Spitzengeschwindigkeit des Mitralinges
AS	Aortenklappenschluss
Av	Durchschnitt
BNP	Brain Natriuretic Petide
CABG	Koronare Bypassoperation
dP/dt _{neg}	Maximale Druckabfallsrate der isovolumetrischen Relaxation
dP/dt _{pos}	Maximale Drucksteigerungsrate der isovolumetrischen Kontraktion
DT	Dezelerationszeit der E-Welle
E	Frühe transmitrale Spitzengeschwindigkeit (E-Welle)
E	Während des frühen diastolischen Einstroms gemessen
E'	Frühdiaastolische Spitzengeschwindigkeit des Mitralinges
EF	Ejektionsfraktion
ET	Ejektionszeit
GDE	Farbkodierte Gewebedoppler
HFPEF	Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion

HFREF	Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion
IVCT	Isovolumetrische Kontraktionszeit
IVRT	Isovolumetrische Relaxationszeit
IVRT	Während der isovolumetrischen Relaxation gemessen
IVSD _D	Enddiastolischer Durchmesser des interventrikulären Septums
LA	Linker Vorhof
LAD	Arteria coronaria sinistra
lat	Am lateralen Abschnitt des Mitralringes gemessen
LV	Linker Ventrikel
LVD _D	Enddiastolischer Durchmesser des linken Ventrikels
LVEDP	Linksventrikulärer enddiastolischer Druck
LVM	Linksventrikuläre Masse
LVMDP	Mittlerer linksventrikulärer diastolischer Druck
LVSP	Linksventrikulärer systolischer Druck
MÖ	Mitralklappenöffnung
MW	Mittelwert
PCWP	Pulmonary Capillary Wedge Pressure
PV _S	Systolische Spitzengeschwindigkeit des Pulmonalvenenflussprofils
PV _D	Diastolische Spitzengeschwindigkeit des Pulmonalvenenflussprofils
PV _R	Spitzengeschwindigkeit der reversen A-Welle des Pulmonalvenenflussprofils

PV _{R-dur}	Dauer der reversen A-Welle des Pulmonalvenenflussprofils
PWD _D	Enddiastolischer Durchmesser der posterioren Wand
RCA	Arteria coronaria dextra
RCX	Ramus circumflexus
RIVA	Ramus interventricularis anterior
RIVP	Ramus interventricularis posterior
ROC	Receiver-operating-characteristic-Kurve
S	Strain
SD	Standardabweichung
sept	Am septalen Abschnitt des Mitralringes gemessen
SR	Strain Rate
SRI	Strain-Rate-Imaging
S'	Systolische Spitzengeschwindigkeit des Mitralringes
Sw	Spannweite
syst	Während der Systole gemessen
V	Longitudinalen globale Gewebegeschwindigkeit
V _P	Propagationsgeschwindigkeit des frühdiastolischen Mitraleinstroms

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	3
Inhaltsverzeichnis	6
Zusammenfassung	9
1. Einleitung	11
1.1 Epidemiologie und gesundheitsökonomische Aspekte der systolischen Herzinsuffizienz	11
1.2 Pathophysiologie der Herzinsuffizienz	13
1.3 Diagnostik der Herzinsuffizienz.....	16
1.3.1 Invasive Messung	17
1.3.2 Konventionelle Echokardiographie.....	19
1.3.3 Strain und Strain-Rate-Analyse	23
1.3.3.1 Farbkodierter Gewebedoppler	26
1.3.3.2 2-Dimensionales Speckle Tracking	28
1.3.3.3 Anwendungen des Strain-Rate-Imaging	29
2. Zielsetzung der Arbeit	31
3. Methoden	32
3.1 Patienten	32
3.2 Invasive linksventrikuläre Druckmessung.....	33
3.3 Echokardiographie.....	35
3.3.1 Untersuchungsablauf	35
3.3.2 Geräte	36
3.3.3 M-Mode und B-Mode-Aufnahmen	36
3.3.4 Dopplerprofile	38
3.3.5 Gepulster Gewebedoppler	41
3.3.6 Farbkodierter Gewebedoppler	42
3.3.7 2-Dimensionales Speckle Tracking	45
3.4 Statistische Verfahren	49

4.	Ergebnisse	50
4.1	Klinik	50
4.2	Echokardiographische Messungen	51
4.2.1	Konventionelle Echokardiographie	51
4.2.2	Strain-Rate-Imaging	51
4.3	Hämodynamische Messungen mit dem LVP-1000-Drucksensor	54
4.4	Echokardiographische Abschätzung linksventrikulärer Füllungsdrücke	54
4.4.1	Linksventrikulärer diastolischer Mitteldruck	54
4.4.2	Linksventrikulärer enddiastolischer Druck	61
4.4.3	Abschätzung linksventrikulärer Füllungsdrücke mittels Strain-Rate-Imaging	64
4.5	Korrelationen zwischen invasiv gemessenen Parametern der Relaxation und echokardiographischen Parametern	64
4.5.1	Korrelationen zwischen Parametern der Relaxation und der konventionellen Echokardiographie	64
4.5.2	Korrelation zwischen Parametern des Strain-Rate-Imaging und Parametern der Relaxation	68
5.	Diskussion.....	71
5.1	Nichtinvasive Bestimmung des linksventrikulären Füllungsdruckes.....	71
5.1.1	Transmitrales Flussprofil.....	72
5.1.2	Farb-M-Mode-Doppler	75
5.1.3	Gepulster Gewebedoppler des Mitralringes	75
5.1.4	Strain-Rate-Imaging	78
5.2	Einschätzung der Relaxationsfähigkeit des linken Ventrikels mittels konventioneller Echokardiographie und Verfahren des Strain-Rate-Imaging	80
5.2.1	Konventionelles Echo.....	81
5.2.2	Strain-Rate-Imaging	84
5.3	Limitationen der Studie	85

6.	Schlussfolgerung	87
7.	Literaturverzeichnis	89
8.	Anhang.....	104
8.1	Danksagung	104
8.2	Ehrenwörtliche Erklärung.....	105

Zusammenfassung

Die Zahl der Patienten, welche mit einer schweren Herzinsuffizienz dauerhaft betreut werden müssen, steigt immer weiter an. Die diastolische Dysfunktion des linken Ventrikels spielt auch bei Patienten mit schwerer systolischer Herzinsuffizienz eine wesentliche Rolle bei der Ausprägung des Leitsymptoms der Dyspnoe. Im Wesentlichen wird die diastolische Funktion durch die aktive Relaxationsfähigkeit und die passive Steifigkeit des Myokards bestimmt und durch die Höhe der Füllungsdrücke charakterisiert. Um eine möglichst komplikationslose, gut steuerbare ambulante Therapie gewährleisten zu können, ist man auf Untersuchungstechniken angewiesen, welche möglichst wenig invasiv, zeitsparend und flächendeckend anwendbar sowie exakt sind. Die echokardiographische Diagnostik hat sich in den letzten Jahren rasend schnell entwickelt. Neue Techniken des Strain-Rate-Imaging (SRI) wie der farbkodierte Gewebedoppler (GDE) oder das 2-Dimensionale Speckle Tracking (2D-STE) liefern weitere Einsichten in die Funktionsweise des Myokards.

Bei einer diastolischen Herzinsuffizienz sind Parameter wie E/E' zur Einschätzung der Füllungsdrücke etabliert. Hinsichtlich ihrer Wertigkeit bei Patienten mit eingeschränkter systolischer Funktion ergaben sich in verschiedenen Veröffentlichungen der letzten Zeit widersprüchliche Ergebnisse. Gegenstand der vorliegenden Studie war deshalb die Evaluation der Wertigkeit etablierter sowie neuer Parameter der Echokardiographie hinsichtlich der Einschätzung und Prädiktion der diastolischen Funktion des linken Ventrikels bei systolischer Herzinsuffizienz.

Es wurden insgesamt 21 Messungen an 4 Patienten mit schwerer systolischer Herzinsuffizienz durchgeführt, welche einen in den linken Ventrikel implantierten Drucksensor aufwiesen. Verglichen wurden der mittlere linksventrikuläre diastolische Druck (LVMDP), der linksventrikuläre enddiastolische Druck (LVEDP), invasiv bestimmte

Parameter der Relaxationsfähigkeit wie die Zeitkonstante der isovolumetrischen Relaxation τ und die maximale Druckabfallsrate dp/dt_{neg} mit echokardiographischen Parametern.

Alle Patienten befanden sich klinisch im NYHA-Stadium III und hatten eine Ejektionsfraktion im Mittel von 33%. Zur Prädiktion eines erhöhten LVMDP (> 12 mmHg) war die frühdiastolische transmitrale Einflussgeschwindigkeit (E) am besten geeignet (AUC = 0.94, Sensitivität 92% und Spezifität 86%). Außerdem gute Ergebnisse erzielten weitere transmitrale Parameter wie die isovolumetrische Relaxationszeit (IVRT), die Dezelerationszeit (DT) und der Tei-Index. Nur schwache, nicht signifikante Korrelation hingegen erbrachten die frühdiastolische Spitzengeschwindigkeit des Mitralringes E' beziehungsweise das Verhältnis E/E' . Parameter des SRI wie die frühdiastolische Gewebegeschwindigkeit (V_E) und die Strain Rate während der isovolumetrischen und frühdiastolischen Phase der Diastole korrelierten nicht mit dem LVMDP. Ebenfalls nur schwache, nicht signifikante Korrelationen ergaben sich zwischen E' und τ , welche sich verbesserte, wenn das Verhältnis E/E' mit τ korreliert wurde (E/E'_{sept} : $r = -0.71$, $p < 0.01$). Auch zu dp/dt_{neg} zeigte E/E' gute Korrelationen, wie auch der Index $E/(E' \times S)$. SR_{IVRT} korrelierte mit τ auf einem nicht signifikanten Niveau negativ ($r = -0.39$, $p > 0.05$ vs. $R = -0.37$, $p > 0.05$) und mit dP/dt_{neg} auf signifikantem Niveau positiv ($r = 0.46$, $p < 0.05$ vs. $r = 0.55$, $p < 0.05$), ähnlich wie das Verhältnis E/SR_{IVRT} . Auch die globale Geschwindigkeit V_E zeigte eine Korrelation mit τ ($V_{E(GDE)}$: $r = -0.48$, $p < 0.05$), nicht aber mit dP/dt_{neg} .

Obwohl teilweise lineare Korrelationen zwischen echokardiographischen und invasiven diastolischen Parametern gefunden wurden, waren diese schwächer als erwartet. Bei Patienten mit schwerer systolischer Herzinsuffizienz ließ sich ein erhöhter LVMDP am ehesten über Werte wie E, E/A oder IVRT bestimmen als über E' oder E/E' . Eine Relaxationsstörung konnte aus erhöhten Werten von E/A und E/E' abgelesen werden. Verfahren des SRI boten zudem neue vielversprechende Parameter zur Bestimmung der Relaxationsfähigkeit.

1. Einleitung

1.1 Epidemiologie und gesundheitsökonomische Aspekte der systolischen Herzinsuffizienz

Eine normale kardiale Funktion ist durch die Fähigkeit zur Ejektion eines adäquaten Schlagvolumens gegen den arteriellen Druck sowie die Fähigkeit zu einer vollständigen diastolischen Relaxation und Füllung, welche ohne erhöhten linksatrialen Druck abläuft, gekennzeichnet. Sind diese Fähigkeiten eingeschränkt und entsteht dadurch im Organismus ein Missverhältnis zwischen Sauerstoffbedarf und Sauerstoffangebot, spricht man von einer Herzinsuffizienz. Dies führt beim Patienten zu einer eingeschränkten körperlichen Belastbarkeit mit erheblichen Auswirkungen hinsichtlich Lebensqualität und Prognose. Ursachen für diese Erkrankung können verschiedene kardiovaskuläre Vorschädigungen wie die koronare Herzkrankheit, die arterielle Hypertonie, Herzklappenerkrankungen als auch verschiedenen Formen der Kardiomyopathie sein (Ho et al. 1993).

Bei einer Herzinsuffizienz mit reduzierter Auswurffraktion des linken Ventrikels wird von einer systolischen Herzinsuffizienz gesprochen. Für eine reine Störung der diastolischen Funktion mit erhaltener Ejektionsfraktion und Symptomen der Herzinsuffizienz wurde der Begriff der diastolischen Herzinsuffizienz geprägt. Allerdings zeigt sich auch bei diesen Patienten sehr häufig eine Störung der systolischen Funktion (Redfield et al. 2003). In Fachkreisen wurde in den letzten Jahren zudem darüber diskutiert, inwieweit man pathophysiologisch klar zwischen den beiden Entitäten diastolische und systolische Herzinsuffizienz trennen kann beziehungsweise ob ein fließender Übergang zwischen den Störungen besteht. Zunehmend geht man dazu über, von Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion (EF) (HFPEF – heart failure with preserved ejection fraction) und Herzinsuffizienz mit reduzierter EF

(HFREF – heart failure with reduced ejection fraction) zu sprechen.

Der Herzinsuffizienz kommt eine steigende Bedeutung sowohl im klinischen Alltag als auch unter gesundheitsökonomischen Aspekten zu. Sie ist mittlerweile eine der häufigsten und kostenintensivsten chronischen Erkrankungen in den westlichen Industrienationen (Neumann et al. 2009, Redfield et al. 2003). Die Prävalenz der Herzinsuffizienz in den westlichen Industrieländern wird mit ein bis zwei Prozent angegeben (Mosterd und Hoes 2007) und ist stark altersabhängig. Sie steigt in der Gruppe der über 75-Jährigen auf bis zu 8.4 % an (Redfield et al. 2003). Dies hat verschiedene Ursachen. Unter anderem steigt die durchschnittliche Lebenserwartung stetig an und damit auch die Zahl kardiovaskulär erkrankter Patienten. Auch verbesserte sich die Prognose bei der ischämischen Herzerkrankung. Die Herzinsuffizienz war 2006 in Deutschland die häufigste Hauptdiagnose, welche zu stationären Aufenthalten führte und verursachte Kosten von ca. 2,9 Milliarden Euro (Neumann et al. 2009).

Bei einer Subgruppe von Patienten in der Framingham Studie mit eingeschränkter systolischer Funktion zeigte sich im Vergleich zu den Patienten mit vorwiegend diastolischer Herzinsuffizienz eine erhöhte 1-Jahres Mortalität (Vasan et al. 1999). Die betroffenen Patienten sind häufiger männlich (Lee et al. 2009, Bhatia et al. 2006).

Die größte Herausforderung der Herzinsuffizienz besteht in ihrem chronischen Verlauf sowie dem stetigen Progress, mit dem sie in der Regel verläuft. Die Grunderkrankungen können häufig mit invasiven Eingriffen (aortokoronare Bypassoperationen, Resynchronisationstherapie oder Klappenoperationen) oder medikamentöser Therapie behandelt werden und Patienten profitieren in starkem Maße davon. Doch auch diese Behandlungen können die fundamentalen hämodynamischen Veränderungen des geschädigten Herzens nur bedingt verbessern, so dass letztendlich dadurch nur der Progress der Herzinsuffizienz verlangsamt wird. Der gezielten Überwachung der hämodynamischen Kreislagsituation des Patienten und der daran angepassten

medikamentösen Therapie kommt deshalb bei diesem chronischen Krankheitsbild eine herausragende Bedeutung zu. Die korrekte Einschätzung der linksventrikulären Füllungsdrücke und der Relaxationsfähigkeit des linken Ventrikels bei Patienten mit systolischer Herzinsuffizienz spielt eine zentrale Rolle in der aktuellen Forschung. Sie dient der Verbesserung von Dosisanpassungen der medikamentösen Therapie an aktuelle hämodynamische Verhältnisse. Die wichtigsten Ziele der Behandlung herzinsuffizienter Patienten sind die Reduktion von Hospitalisierungen als Folge einer kardialer Dekompensation, die Erhöhung der Lebensqualität und die Reduktion der Mortalität.

1.2 Pathophysiologie der Herzinsuffizienz

Die bereits erwähnten kardialen Risikofaktoren und Grunderkrankungen haben unterschiedliche Effekte auf die Funktionsfähigkeit des Herzmuskels. Gemeinsamer Endzustand ist jedoch häufig der Symptomenkomplex der chronischen Herzinsuffizienz.

Einschränkungen der systolischen Funktion ergeben sich aus einer Schwächung der Kontraktionsfähigkeit des Myokards im Sinne von makroskopischen und mikroskopischen Remodeling-Prozessen (Hein et al. 2003). Die Kontraktionsschwäche resultiert meist aus einer chronischen Ischämie bei koronarer Herzkrankheit oder aber einer Kardiomyopathie. Auch chronisch wirksame Druck- oder Volumenbelastungen mit einhergehender Erhöhung der Ventrikelwandspannung wirken in dieser Hinsicht negativ auf das Myokard. Für Druck- oder Volumenbelastungen sind häufig Herzvitien oder arterielle beziehungsweise pulmonale Hypertonie verantwortlich.

Durch eine Kontraktionsstörung des Myokards verringert sich die Auswurfleistung des Ventrikels, in der Regel quantifiziert durch die Höhe der EF, also dem Quotienten aus Schlagvolumen und enddiastolischen Ventrikelvolumen. Je geringer die EF, umso größer ist die systolische

Störung.

Einen ebenfalls nicht zu vernachlässigenden Anteil an der Funktion des Herzens trägt die Phase der Diastole. Eine normale diastolische linksventrikuläre Funktion definiert sich über eine Füllung des linken Ventrikels, welche den Ansprüchen des Kreislaufs zur Aufrechterhaltung und Anpassung eines adäquaten Herzminutenvolumens genügt, ohne dass dabei ein diastolischer linksventrikulärer Druck von 12 mmHg überschritten wird. Die Diastole des linken Ventrikels beginnt mit dem Schluss der Aortenklappen als isovolumetrische Relaxation, in der der linke Ventrikel eine geschlossene Kammer darstellt, welche keine wesentlichen Volumenänderungen erfährt. Die myokardiale Relaxation ist ein aktiver Prozess. Am Ende der Systole beginnend, relaxiert sich der linke Ventrikel während der isovolumetrischen Relaxation und zu Beginn der frühen diastolischen Füllungsphase. Dieser Vorgang bewirkt einen Druckabfall im Ventrikel, welcher zur Öffnung der Mitralklappen und zum Beginn der diastolischen Füllung führt (Courtois et al. 1988), wobei deren Rate durch das Ausmaß der Relaxation stark beeinflusst wird. Bei einer Herzinsuffizienz, sei sie systolisch oder diastolisch, verringern sich die elastischen Eigenschaften des Ventrikels und schränken die Füllung des Ventrikels ein (Bell et al. 2000, Cheng et al. 1993).

Der zweite Abschnitt der Diastole ist durch die Füllung des linken Ventrikels gekennzeichnet. Der Druckgradient zwischen linkem Vorhof und linkem Ventrikel, welcher die frühdiastolische schnelle Füllung bewirkt, wird durch ein sich veränderndes Verhältnis zwischen dem aktiven Prozess der Relaxation sowie der passiven elastischen Rückstellkraft des Myokards verursacht. In der darauffolgenden Diastase findet nur eine geringe Veränderung des Druckes oder des Volumens im Ventrikel statt. Die Kontraktion des Vorhofes bewirkt in der letzten Phase der Diastole einen erneuten Anstieg in der Füllung und macht im gesunden Herzen etwa 25% der Füllung aus (Little und Downes 1990). Sinkt die Relaxationsfähigkeit zum Beispiel durch ischämische Schädigung, Asynchronie oder Hypertrophie und versteift sich der

Ventrikel durch fibrotische Umbauprozesse, Hypertrophie oder ähnliches, kommt der Vorhofkontraktion in der Regel eine steigende Bedeutung zu, da sie dann den sinkenden Anteil der frühen diastolischen Füllung ausgleichen muss.

Ein gesundes Herz ist innerhalb physiologischer Grenzen in der Lage auf körperliche Belastungsansprüche beziehungsweise auftretende Änderungen der Vor- oder Nachlast mit funktionellen, neurohumoralen und morphologischen Adaptationsmechanismen zu reagieren. Dies geschieht unter anderem durch die Steigerung des Schlagvolumens über den Frank-Starling-Mechanismus, der Steigerung der Herzfrequenz, der Anpassung des peripheren Widerstandes sowie einer Hypertrophie des Herzmuskels. Im Falle der oben beschriebenen Vorschädigungen des Herzmuskels werden diese Adaptationsmechanismen ebenfalls aktiviert um auf Belastungen zu reagieren beziehungsweise um ursächliche Belastungszustände auszugleichen. Versagen diese physiologischen Kompensationsmöglichkeiten durch chronische Aktivierung, kommt es zur Manifestation der Herzinsuffizienz mit einhergehenden Symptomen wie Dyspnoe und Leistungsminderung.

So ist auf funktioneller Ebene zum Beispiel der Frank-Starling-Mechanismus erhalten, aber abgeschwächt (Weil et al. 1998). Dies führt dazu, dass eine Steigerung des Schlagvolumens beziehungsweise der Druckentwicklung durch eine stärkere Zunahme der Vorlast kompensiert werden kann. Sind zudem die elastischen Eigenschaften des Ventrikels eingeschränkt und versagt damit die Fähigkeit, das enddiastolische Volumen zu expandieren, steigt der diastolische Füllungsdruck an. Die sich daraus ergebende Druckerhöhung im kleinen Kreislauf führt zum Leitsymptom der Herzinsuffizienz, der Dyspnoe, vor allem im Zustand einer progredienten Dekompensation. Bei bis zu 60% der Patienten mit schwerer systolischer Herzinsuffizienz ist eine pulmonale Hypertension nachweisbar (Ghio et al. 2001).

Weitere Kompensationsmechanismen laufen auf neurohumoraler Ebene ab. Es tritt eine erhöhte adrenerge Stimulation auf und das Renin-

Angiotensin-Aldosteron-System wird aktiviert. Die Hypophyse steigert die Ausschüttung von Vasopressin, wodurch die Wasserretention in der Niere gesteigert wird (Packer et al. 1987). Diese dem Ausgleich dienenden Mechanismen führen bei chronischem Verlauf der Erkrankung durch dauerhafte Aktivierung zu einem Circulus vitiosus und tragen damit zur Unterhaltung und Progression der Erkrankung bei.

1.3 Diagnostik der Herzinsuffizienz

Die Überwachung des klinischen Verlaufs von Patienten mit Herzinsuffizienz beinhaltet verschiedene Aspekte. Neben anamnestischen Daten, klinischen Parametern, verschiedenen labormedizinischen Messwerten wie dem Brain Natriuretic Peptide (BNP) (Nagueh et al. 2009), spielen wie bereits erwähnt vor allem hämodynamische Parameter eine wichtige Rolle. Um diese zu überwachen, wurden verschiedene Methoden entwickelt, welche sich hauptsächlich in dem Grad ihrer Invasivität und Kontinuität unterscheiden. Eine invasive Druckmessung mittels High-Fidelity-Manometer erlaubt zwar eine exakte Bestimmung der Füllungsdrücke, ist aber angesichts der damit verbundenen invasiven Prozedur im Katheterlabor für die breite Masse der Patienten nicht geeignet.

Neuere Entwicklungen beschäftigen sich mit der Entwicklung und Implantation hämodynamischer Monitoring-Systeme. In einer kürzlich veröffentlichten Studie von Ritzema und Kollegen (Ritzema et al. 2010) wurden Herzinsuffizienz-Patienten mit einem linksatrialen Druckmesser ausgestattet. Die Ergebnisse der medikamentösen Therapie, welche durch den gemessenen linksatrialen Druck gesteuert wurde, waren durchaus vielversprechend. Die Schwere der klinischen Symptomatik konnte reduziert und die Dosisanpassung von Diuretika, ACE-Hemmern und β -Blockern optimiert werden. Dadurch verringerte sich auch das Auftreten kardialer Ereignisse. Ein ähnliches Monitoring-System erhielt das

Patientenkollektiv, welches der Rekrutierung für die vorliegende Arbeit diente. Der Druckaufnehmer LVP-1000 von Transoma Medical (St.Paul, Minnesota, USA) wurde in die linke Kammer implantiert. Dies ermöglichte die linksventrikuläre Druckmessung.

Aufgrund der breiten Verfügbarkeit der Echokardiographie in der klinischen Praxis ist diese Methode eine sinnvolle, nichtinvasive Alternative zur Bestimmung der hämodynamischen Verhältnisse. Deshalb besteht schon seit geraumer Zeit die Bestrebung, echokardiographische Parameter zur Abschätzung der Füllungsverhältnisse des linken Ventrikels heranzuziehen.

1.3.1 Invasive Messung

Für die Evaluierung der linksventrikulären Füllungsdrücke sind High-Fidelity-Mikromanometer-Katheter geeignet, welche eine hohe zeitliche Auflösung der Druckkurven gewährleisten. Zum einen kann die maximale Druckabfallsrate (dp/dt_{neg}) der isovolumetrischen Relaxation bestimmt werden. Dies ist eine einfache Art, die Relaxationsrate zu beschreiben. Neben der aktiven Relaxationsfähigkeit des Ventrikels hat unter anderem auch die Änderung der Nachlast einen Einfluss auf dp/dt_{neg} (Weisfeldt et al. 1974). Außerdem ist dieser Parameter als Absolutwert nur für einen bestimmten Zeitpunkt während der Relaxation gültig.

Um die aktive Relaxation globaler beschreiben zu können, entwickelten Weiss und Kollegen das Modell der Zeitkonstante der isovolumetrischen Relaxation Tau (Weiss et al. 1976). Grundsätzlich wird davon ausgegangen, dass der Druckabfall während der isovolumetrischen Phase der Diastole einen annähernd exponentiellen Verlauf zeigt (s. Abb. 1).

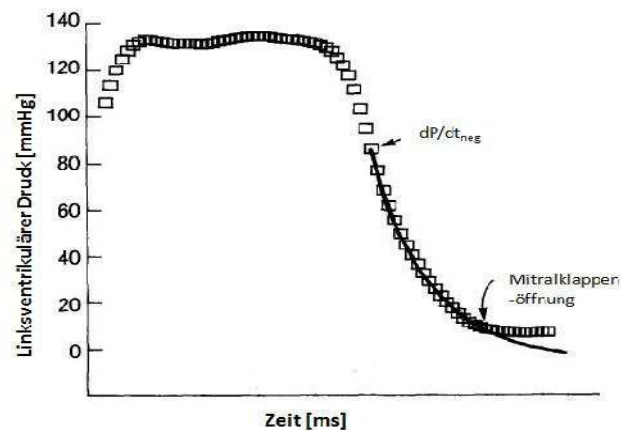


Abb.1: Linksventrikulärer Druck während der isovolumetrischen Relaxation. Nach Auftreten der maximalen Druckabfallsrate dp/dt_{neg} bis zur Öffnung der Mitralklappe verläuft der Druckabfall annähernd exponentiell. (Little et al. 1990)

Die von Weiss entwickelte logarithmische Methode geht von der Annahme aus, dass bei vollständiger Relaxation im linken Ventrikel ein Druck von Null erreicht wird. Der Druckabfall kann mit folgender Gleichung beschrieben werden:

$$P = e^{At+B}.$$

Tau entspricht der Zeit, in der der Druck (P) von seinem Anfangswert nach der maximalen Druckabfallsrate auf seinen e-ten Teil abfällt. Je kürzer Tau, umso höher ist also die Rate der Relaxation. Die für diese Methode ermittelten Normalwerte liegen zwischen 25 und 40 ms (Hirota 1980). Mit zunehmendem Alter verlängert sich die Zeitkonstante und ein Anstieg der Herzfrequenz oder der Nachlast kann eine Verkürzung der Zeitkonstante bewirken (Nagueh et al. 2001).

1.3.2 Konventionelle Echokardiographie

Die Echokardiographie hat sich in der breiten klinischen Anwendung sowohl im stationären als auch ambulanten Bereich etabliert und stellt neben den invasiven Untersuchungstechniken eine weitere Möglichkeit dar, die Therapie von Patienten mit Herzinsuffizienz zu begleiten.

Neben der Beurteilung der systolischen Funktion über die Bestimmung der EF gibt es verschiedene Möglichkeiten, auch die diastolische Funktion einzuschätzen.

Grundlagen hierfür bildet das transmitrale Dopplerprofil. Es bildet die Flussgeschwindigkeiten der frühen und späten diastolischen Füllung (E- und A-Welle) ab (s. Abb. 2).

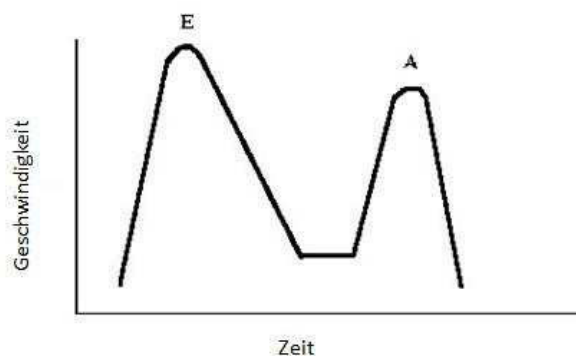


Abb.2: Schema des transmitralen Einflussprofils: frühdiaastolische (E) und spätdiaastolische (A) Welle.

Das Verhältnis E/A ist einer der gebräuchlichsten Parameter zur Einteilung der diastolischen Funktionsstörung und damit zur Abschätzung der Höhe des Füllungsdruckes. So wird zwischen einer normal diastolischen Funktion ($0.75 < E/A < 1.5$), einer milden Relaxationsstörung ($E/A < 0.75$), einer moderaten Relaxationsstörung mit pseudonormalen Füllungsmuster ($0.75 < E/A < 1.5$) und der schweren diastolischen Funktionsstörung ($E/A > 1.5$), welche reversible restriktiv,

aber auch fixiert restriktiv sein kann (Redfield et al. 2003) unterschieden. Mit zunehmender Relaxationsstörung verkürzt sich außerdem die Dezelerationszeit (DT) der E-Welle als Ausdruck zunehmender Steifigkeit des linken Ventrikels. Betrachtet man die altersabhängigen Veränderungen von E/A und DT, ergeben sich die Einschränkungen dieses Modells. Im Alter bis 40 Jahre zeigen gesunde Probanden durchschnittliche Werte von E/A von 1.5, während in der Gruppe > 60 Jahre Normalwerte von 0.6 bis 1.32 auftreten und dies als physiologisch gilt (Klein et al. 1994). DT hingegen verlängert sich mit zunehmendem Alter. Das Mitralprofil kann zudem durch verschiedene Faktoren wie Vorhofflimmern, Sinustachykardie (Nagueh et al. 1998) oder Klappenvitien (Rossi et al. 2001) beeinflusst und verändert werden. Es kann dann nur eingeschränkt zur Bestimmung der diastolischen Funktion verwendet werden.

Die isovolumetrische Relaxationszeit (IVRT), messbar mit Hilfe eines Dopplerprofils, welches zwischen Aorten- und Mitralklappen abgeleitet wird, ist ebenfalls ein Indikator für eine Relaxationsstörung und der damit einhergehenden Erhöhung der Füllungsdrücke. Sie ist definiert als Intervall zwischen Aortenklappenschluss und Mitralklappenöffnung. Sinkt die Relaxationsfähigkeit, vor allem bei einer reinen diastolischen Herzinsuffizienz, verlängert sich die IVRT (Bruch et al. 2005). Bei zunehmender Störung mit einhergehender Erhöhung der diastolischen Füllungsdrücke, verkürzt sich die IVRT aufgrund der früher stattfindenden Öffnung der Mitralklappe wiederum. Auch der von der IVRT abgeleitete Tei-Index (Tei et al. 1997) zeigte eine Korrelation mit der Relaxationsrate des linken Ventrikels.

Eine weitere Möglichkeit zur Einschätzung der diastolischen Funktion bietet das Pulmonalvenenflussprofil (s. Abb. 3). Durch den Druckgradienten zwischen Pulmonalvenen und linkem Vorhof entsteht ein typisches Flussprofil mit einem systolischen (PV_S) und frühdiastolischen (PV_D) Fluss in den Vorhof und einem spätdiastolisch durch die Vorhofkontraktion ausgelösten Rückfluss (PV_R) in die Pulmonalvenen. Je

höher der linksventrikuläre diastolische Druck ist, umso stärker ist die Kontraktion des Vorhofs. Dadurch nimmt die PV_R -Welle an Höhe und Dauer (PV_{R-dur}) zu. Ein weiterer Parameter, welcher sich aus dem Pulmonalvenenprofil ableiten lässt, ist die Differenz zwischen PV_{R-dur} und der Dauer der transmitralen A-Welle (A_{dur}). PV_R und die Differenz $PV_{R-dur} - A_{dur}$ gelten als gute Indikatoren für einen erhöhten LVEDP (Nishimura et al. 1990, Yamamoto et al. 1997).

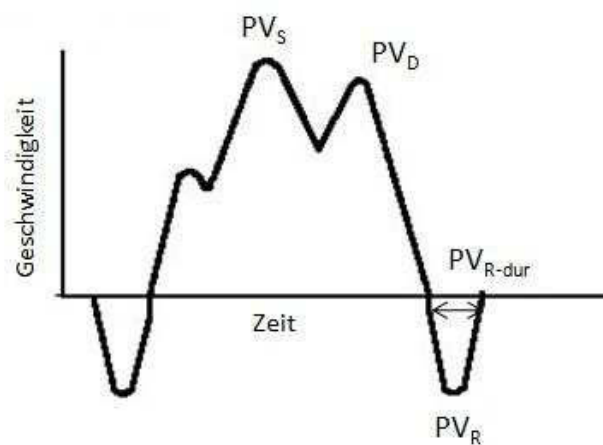


Abb.3: Schema des Pulmonalvene-Dopplerprofils: Systolische Maximalgeschwindigkeit PV_S , frühdiaastolische Maximalgeschwindigkeit PV_D , Maximalgeschwindigkeit der retrograden Welle während der Vorhofkontraktion PV_R und deren Dauer PV_{R-dur} .

Aus der Farb-Doppler-M-Mode des transmitralen Einstroms lässt sich dessen Propagationsgeschwindigkeit (V_P) bestimmen. Sie ist abhängig vom intraventrikulären Druckgradienten, der zwischen dem apikalen und basalen Bereich des linken Ventrikels während der frühen diastolischen Füllung besteht und so zur ventrikulären Füllung beiträgt (Greenberg et al. 2001, Smiseth et al. 1998). Dieser Gradient wiederum wird durch verschiedene Faktoren wie die Geometrie des Ventrikels, die synchrone Bewegung seiner Segmente und die systolische Funktion bestimmt. Es besteht ein Zusammenhang zwischen der Relaxationsfähigkeit und V_P

(Asada-Kamiguchi et al. 2009, Takatsuji et al. 1996, Brun et al. 1992). Eine Ischämie verursacht beispielweise eine Relaxationsstörung, reduziert damit den intraventrikulären Druckgradienten und führt zu einem Abfall von V_P (Duval-Moulin et al. 1997). Das Verhältnis E/V_P ist geeignet um erhöhte Füllungsdrücke festzustellen (Firstenberg et al. 2000). Allerdings empfehlen die aktuellen Leitlinien zur Bewertung der diastolischen linksventrikulären Funktion der europäischen und amerikanischen Fachgesellschaften für Echokardiographie (Nagueh et al. 2009) die Auswertung von E/V_P nur bei inkonklusiven Ergebnissen anderer Parameter.

Seit der Einführung der Messung der Mitralringgeschwindigkeiten mittels gepulsten Myokarddoppler durch Isaaz (Isaaz et al. 1989) hat sich diese Methode in der Einschätzung der diastolischen Funktion etabliert. Dabei zeigt der Mitralring ein typisches Bewegungsprofil. Gemessen werden können die maximalen Geschwindigkeiten der Austreibungsphase (S'), der frühdiastolischen Bewegung (E') sowie der spätdiastolischen Bewegung (A'). Besonders im Fokus bei der Einschätzung der diastolischen Funktion steht dabei die frühdiastolische Bewegung E' . Man geht davon aus, dass E' vorwiegend von der Relaxation abhängig ist und weniger durch die Vorlast beeinflusst wird als die Parameter des transmitralen Flussprofils E und A . Infolge einer Relaxationsstörung sinkt die Maximalgeschwindigkeit von E' und der Zeitpunkt seines Auftretens verzögert sich (Hasegawa et al. 2003, Rivas-Gotz et al. 2003b). In verschiedenen tierexperimentellen Arbeiten (Firstenberg et al. 2001, Nagueh et al. 2001, Hasegawa et al. 2003) konnte jedoch gezeigt werden, dass E' ähnlich wie E durchaus durch die Höhe des atrioventrikulären Druckgradienten determiniert wird. Dies geschieht allerdings nur, solange die Relaxation des Ventrikels nicht gestört ist. Sobald eine diastolische Funktionsstörung mit Verlängerung der Relaxation vorliegt, sinkt die Abhängigkeit der frühdiastolischen Mitralringgeschwindigkeit von der Vorlast.

Das Verhältnis E/E' gilt als zuverlässiger Prädiktor für erhöhte Füllungsdrücke (Ommen et al. 2000). Der Gedanke dahinter ist, durch

das Einfügen von E' den Einfluss der Relaxationskomponente auf den transmitralen frühen Einstrom E zu minimieren. Allerdings gibt es für E/E' eine sogenannte Grauzone im Bereich $8 < E/E' < 15$. In diesem Bereich lässt sich die Höhe des Füllungsdruckes nicht sicher abschätzen. Es gibt daher Bestrebungen, Parameter zu finden, welche in dieser Grauzone weitere Informationen liefern, so zum Beispiel das Verhältnis $E/(E' \times S')$ (Mornos et al. 2009).

1.3.3 Strain und Strain-Rate-Analyse

Wurde die myokardiale Funktion bisher im klinischen Alltag visuell eingeschätzt, erlangt nun die Darstellung der regionalen und globalen Myokardverformung und –geschwindigkeit in der echokardiographischen Diagnostik zunehmend an Bedeutung. Den Grundstein hierfür legten 1961 Yoshida und Kollegen (Yoshida et al. 1961). Durch die Entwicklung des farbkodierten Gewebedopplers (GDE) (Miyatake et al. 1995, Sutherland et al.) und der etwas neueren Technik des 2D-basierten Speckle Trackings (2DS-STE) konnten neue Aspekte der Herzmuskelaktion untersucht werden.

Die myokardiale Funktion lässt sich durch zwei verschiedene Konzepte oder Modalitäten beschreiben, welche klar voneinander abzugrenzen sind. Gemeint sind die Bewegung und die Deformation des Herzmuskels. Der Begriff Bewegung beschreibt hier die Geschwindigkeit und Verlagerung des Myokards. Die Segmente des linken Ventrikels zeigen im gesunden Zustand ein typisches Geschwindigkeitsprofil in longitudinaler Richtung (s. Abb. 4), ähnlich dem der Mitralringbewegung, wobei sich die maximalen systolischen und diastolischen Geschwindigkeiten von apikal nach basal erhöhen (Wilkenhoff et al. 1998). Das gleiche gilt für die Höhe der Verlagerung (Displacement), welche durch Integrierung der Geschwindigkeit über die Zeit berechnet wird. Die Geschwindigkeit der Myokardbewegung spiegelt jedoch nur bedingt aktive kontraktile

Eigenschaften wider, da z.B. ein durch Ischämie geschädigter Abschnitt des Myokards durch einen benachbarten mitbewegt werden kann (Miyatake et al. 1995).

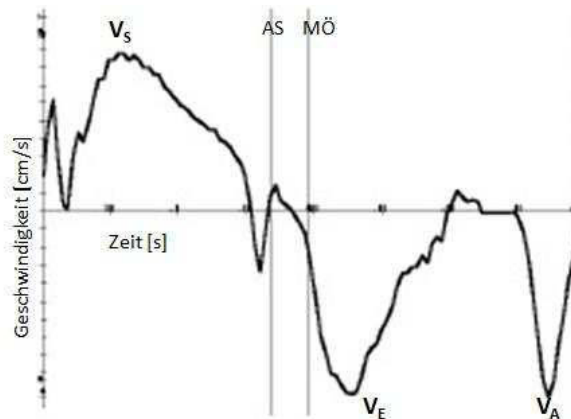


Abb.4: Longitudinales Geschwindigkeitsprofil eines gesunden basalen Septumsegmentes: systolische Spitzengeschwindigkeit V_s , frühdiastolische Spitzengeschwindigkeit V_E und spätdiastolische Spitzengeschwindigkeit. AS = Aortenklappenschluss, MÖ = Mitralkappenöffnung. (modifiziert nach Wilkenshoff (Wilkenshoff et al. 1998))

Ein genaueres Bild liefert die Betrachtung der Verformung der Ventrikelwand während des Herzzyklus. Das Konzept, welches dies möglich macht, ist der myokardiale Strain. Er wurde erstmals von Mirsky und Pamley verwendet (Mirsky und Parmley 1973). Eine norwegische Forschergruppe führte 1998 das Strain-Rate-Imaging (SRI) mit Hilfe des Gewebedopplers ein (Heimdal et al. 1998).

Der Begriff Strain (S) ist als Deformationen eines Objektes relativ zu seiner Ursprungsgröße oder -länge definiert. Die folgende mathematische Formel beschreibt diesen Zusammenhang in einem eindimensionalen Modell, in welchem Deformation entweder eine Verkürzung oder Verlängerung des Objektes bedeutet:

$$S = \frac{l - l_0}{l_0} = \frac{\Delta l}{l_0}$$

Hierbei steht l_0 für die Ausgangslänge des Objektes, l entspricht der Länge des Objektes nach der Deformation und Δl der Längenänderung ($l-l_0$). Dieser Strain wird als Lagrangian Strain bezeichnet und ist ein dimensionsloses Verhältnis, welches meist in Prozent angegeben wird. Ein positiver Strain-Wert beschreibt dabei eine Verlängerung, während ein negativer Strain-Wert eine Verkürzung ausdrückt (s. Abb. 5a).

Betrachtet man das Herz als dreidimensionales Objekt, so ergeben sich drei Achsen, in denen sich ein einzelnes Wandsegment verformen kann. Der radiale Strain beschreibt die transmurale Verdickung, der longitudinale Strain die axiale Verkürzung und der zirkumferentielle Strain die zirkumferentielle Verkürzung des Ventrikels während der Systole. Betrachtet man die Änderung von Strain über die Zeit t , erhält man die Strain Rate (SR). Sie wird durch folgende Formel beschrieben:

$$SR = \frac{\Delta l}{l_0 \times t}$$

Die Einheit der Strain Rate ist s^{-1} . Die Strain Rate steht für den Zeitverlauf, mit dem die Deformation abläuft. Zwei Objekte, die bei ihrer Verformung den gleichen Strain-Wert aufweisen, können diese Verformung also in unterschiedlicher Zeit erreichen. In der longitudinalen Achse (s. Abb. 5b) zeigt die Strain Rate als Ausdruck der Verkürzung systolisch überwiegend negative Werte. Während der isovolumetrischen Relaxation entspannt sich der Ventrikel bereits, die Strain Rate wird positiv. Weitere maximale positive Werte zeigen sich während des früh- und spätdiastolischen transmitralen Einstroms.

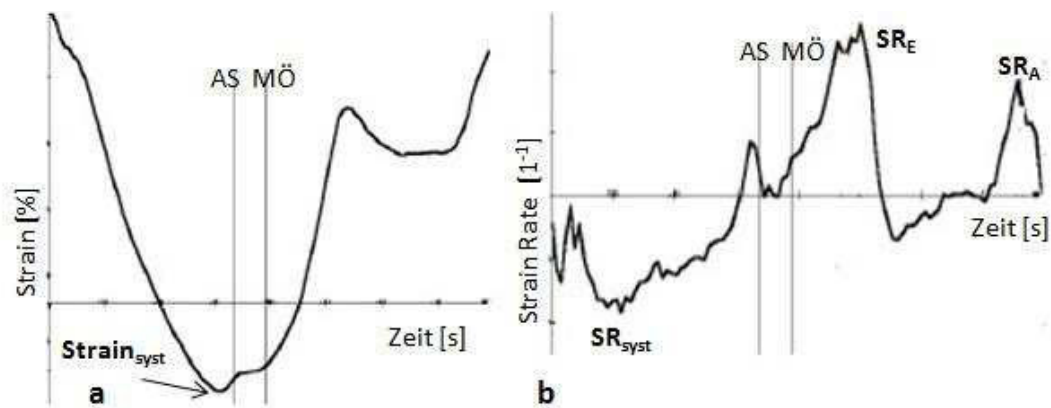


Abb.5: Longitudinales Strain- (a) und Strain Rate-Profil (b) eines gesunden basalen Septumsegmentes: systolischer Maximalstrain $\text{Strain}_{\text{syst}}$, maximale systolische Strain Rate SR_{syst} , maximale frühdiastolische und maximale spätdiastolische Strain Rate SR_A . (modifiziert nach Wilkenshoff (Wilkenshoff et al. 1998))

1.3.3.1 Farbkodierter Gewebedoppler

Eine mögliche Methode zur Messung der Verformung des Myokards bietet der Gewebedoppler. Breite klinische Anwendung findet diese Technik bereits wie oben erwähnt in gepulster Form zur Messung der Mitralringgeschwindigkeiten. Die Einführung des GDE in den neunziger Jahren (Sutherland et al.) war Grundlage zur Entwicklung der darauf basierenden Strain-Rate-Analyse durch norwegische Forscher (Heimdal et al. 1998). Durch Veränderungen der Filtereinstellung der herkömmlich benutzten, den Blutfluss messenden Dopplertechnik, lässt sich die Myokardbewegung darstellen und bestimmen.

Die Strain Rate wird bei dieser Technik aus der gemessenen Gewebegeschwindigkeit und Geschwindigkeitsgradienten räumlich abgeleitet. Entlang des Ultraschallstrahls werden zwei Punkte ins Myokard gesetzt (s. Abb. 6).

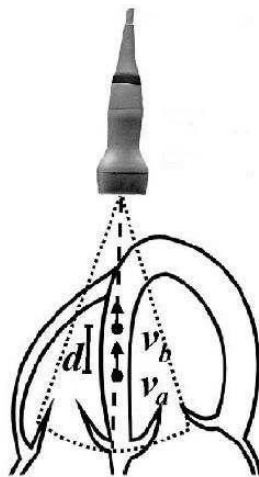


Abb.6: Schematische Darstellung der Strain Rate-Bestimmung mit Hilfe des farbkodierten Gewebedopplers: zwei im Ultraschallstrahl liegende Punkte mit bestimmten Geschwindigkeiten (v_a , v_b) haben einen zum Messzeitpunkt definierten Abstand (d) zueinander. (modifiziert nach Pislaru (Pislaru et al. 2002))

Nach folgender Formel kann dementsprechend die Strain Rate bestimmt werden:

$$SR = \frac{v_a - v_b}{\Delta d}$$

Durch die zeitliche Integration lässt sich daraus der Strain S errechnen:

$$S = \int_{t_0}^t SR \, dt$$

T_0 ist der Startzeitpunkt, t der gegenwärtige Zeitpunkt und dt steht für ein unendlich kleines Zeitintervall. Diese Berechnung ergibt den sogenannten „eulerischen“ Strain. Beim Modell des „lagrainian“ Strain wird immer die enddiastolische Ursprungslänge des Myokards in die Berechnung einbezogen. Der eulerische Strain bezieht sich jedoch auf die aktuelle Längenänderung.

1.3.3.2 2-Dimensionales Speckle Tracking

Ein weiteres angewandtes Verfahren zur Beurteilung der regionalen und auch globalen Myokardfunktion ist das sogenannte 2DS-STE, auch als 2D-Strain-Rate-Imaging bezeichnet. Anders als der Gewebedoppler beruht diese Technik auf der Analyse der Verschiebung von Reflexionsmustern in B-Bild-Aufnahmen. Hierbei sucht eine spezielle Software nach typischen Mustern, so genannten Speckles, im Myokard, um sie Bild für Bild zu verfolgen (s. Abb. 7). Diese Speckles entstehen, wenn die Ultraschallwellen auf Herzmuskelbestandteile treffen, die in Ihrem Durchmesser kleiner sind als der Sinuswellenabstand der Ultraschallwelle. Dadurch wird das Ultraschallsignal aufgesplittet und es entsteht ein Muster ähnlich einem Fingerabdruck. Bei Beibehaltung der Ultraschallrichtung lassen sich diese Speckles von Bild zu Bild weiterverfolgen. Über die Bewegung der Speckles relativ zueinander wird dann die myokardiale Bewegung gemessen. Zu beachten ist, dass der hier berechnete Strain der „lagrangian“ Strain ist.

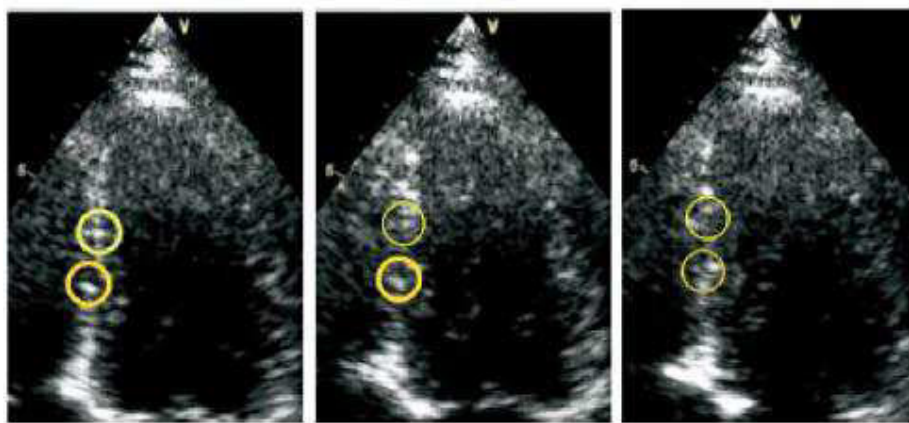


Abb.7: Speckle Tracking. Typische Muster des Myokards, hier gelb markiert, lassen sich von Bild zu Bild verfolgen. (aus Perk et al. (Perk et al. 2007))

Die Technik wurde in verschiedenen Modellen für die longitudinale Richtung evaluiert (Amundsen et al. 2006, Korinek et al. 2005) und weist eine relativ geringe Interobserver-Variabilität auf. Vorteil dieser Technik

ist, dass sie anders als der Gewebedoppler unabhängig vom Anschallwinkel ist. Der Nachteil liegt hier in der geringen Bildrate, welche eine hohe laterale Auflösung ermöglicht, allerdings dazu führt, dass unter Umständen geringere Maximalwerte gemessen werden.

1.3.3.3 Anwendungen des Strain-Rate-Imaging

Die Darstellung der Myokardverformung und –geschwindigkeiten eröffnete neue Aspekte in der Untersuchung der kardialen Funktion. Das Einsatzgebiet als diagnostisches Mittel in Form des GDE oder des 2D-STE erstreckt sich neben der Herzinsuffizienz auch auf andere Krankheitsbilder.

Mit Hilfe des 2D-STE und des GDE lässt sich unter anderem die globale systolische Funktion von Patienten mit hypertropher Kardiomyopathie untersuchen (Serri et al. 2006, Palka et al. 1997). Außerdem dient diese Technik der Erkennung ischämischer Bereiche des Myokards (Leitman et al. 2004, Voigt et al. 2003a, Voigt et al. 2003b, Roes et al. 2009). Auch im Bereich der Resynchronisationstherapie kann die Strain Rate-Analyse angewandt werden, zum Beispiel um den Therapieerfolg zu messen (Søgaard et al. 2002, Suffoletto et al. 2006, Shanks et al. 2011).

Verschiedene aktuelle Studien untersuchten die Wertigkeit der Methoden zur Einschätzung der diastolischen Funktion. Dabei zeigten sich Hinweise darauf, dass das Verhältnis zwischen E und der SR während der isovolumetrischen Relaxation (SR_{IVRT}) zur Prädiktion erhöhter Füllungsdrücke geeignet ist (Wang et al. 2007, Ten Brinke et al. 2010, Kasner et al. 2010). Dies scheint auch für die globale longitudinale SR und den globalen S zum Zeitpunkt des Maximums des frühdiastolischen transmitralen Einstroms S_E und SR_E möglich zu sein (Dokainish et al. 2008).

Der Wert der Strain Rate Analyse mittels GDE hinsichtlich der Einschätzung der diastolischen Funktion ist bisher nur wenig untersucht. In einer Studie von Wakami und Kollegen (Wakami et al. 2008) zeigte sich eine Korrelation zwischen dem maximalen radialen S während der frühen Diastole S_E und Parametern der Relaxation wie Tau und dP/dt_{neg} .

2. Zielsetzung der Arbeit

Das Therapie-Management von Patienten mit fortgeschrittener systolischer Herzinsuffizienz erfordert die Anwendung verlässlicher und möglichst wenig invasiver Methoden zur Therapieüberwachung.

Diese prospektive Studie erfolgte zur Evaluierung der Wertigkeit verschiedener Parameter der konventionellen Echokardiographie sowie der Dopplerechokardiographie, aber vor allem auch neuer Parameter der Strain-Rate-Analyse hinsichtlich der Bestimmung der diastolischen Funktion bei Herzinsuffizienzpatienten mit reduzierter Ejektionsfraktion. Als Referenzparameter diente die mittels implantierten linksventrikulären Druckaufnehmer invasiv bestimmten linksventrikulären diastolischen Drücke und die Relaxationsparameter τ und dp/dt_{neg} .

Folgenden Fragestellungen galt dabei besonderes Interesse:

1. Inwieweit korrelieren konventionelle echokardiographische Parameter wie E , E/E' mit den diastolischen Füllungsdrücken bei Patienten mit reduzierter Ejektionsfraktion?
2. Wie sind die Parameter der globalen Strain- und Strain-Rate-Analyse in diesem Zusammenhang zu bewerten und ergibt sich aus ihrer Bestimmung ein diagnostischer Zugewinn hinsichtlich der Beurteilung der diastolischen Füllungsdrücke?
3. Welche echokardiographischen Parameter können zur Evaluation der Relaxationsfähigkeit des linken Ventrikels dienen? Ergibt sich aus der Anwendung der globalen Myokarddoppler-Methoden der Strain- und Strain-Rate-Analyse ein genaueres Abbild dieser diastolischen Funktion bei systolisch eingeschränkten Patienten?
4. Sind die erwähnten, sehr aufwendigen Methoden des Strain-Rate-Imaging damit eine sinnvolle Erweiterung des diagnostischen Spektrums?
5. Sind die beiden verwendeten Methoden des Strain-Rate-Imaging, also der GDE beziehungsweise das 2D-STE, vergleichbar?

3. Methoden

3.1 Patienten

Das Patientenkollektiv der vorliegenden Arbeit rekrutierte sich aus der Phase-I-Studie zur Einführung eines linksventrikulären Druckaufnehmers LVP-1000 von Transoma Medical (St.Paul, Minnesota, USA). Es wurden Patienten aufgenommen, welche für eine Operation am offenen Herzen in der Abteilung für Herz- und Thoraxchirurgie am Universitätsklinikum Jena vorgesehen waren. Bei den geplanten Operationen handelte es sich entweder um koronare Bypass-Operationen (CABG), Operationen an Mitral- oder Aortenklappen, beziehungsweise einer Kombination aus beidem. Wichtigstes Kriterium neben der geplanten Operation war das Vorhandensein einer mittleren bis schweren Herzinsuffizienz mit einer Dyspnoesymptomatik der NYHA-Klasse III oder IV. Ausschlusskriterien waren eine voraussichtliche Lebenserwartung nach CABG oder Herzklappenoperation von weniger als 12 Monaten, ein bekanntes thrombembolisches Ereignis in den vergangenen 12 Monaten, ein stattgehabter Myokardinfarkt in den letzten 30 Tagen oder eine Gerinnungsstörung.

Die Patienten wurden vor Beginn der Studie über das Studienvorhaben und die damit verbundenen Risiken aufgeklärt.

Die Studie zur Einführung des LVP-1000 wurde multizentrisch europaweit durchgeführt und schloss etwa 30 Patienten ein. In Jena erhielten 5 männliche Patienten das Gerät implantiert. Ein Patient verstarb an postoperativen Komplikationen, so dass letztlich 4 Patienten für die echokardiographischen Studien zur Verfügung standen.

3.2 Invasive linksventrikuläre Druckmessung

Das den Patienten während der kardiochirurgischen Eingriffe implantierte Druckmessgerät LVP-1000 bestand aus einem an einen Katheter gekoppelten Drucksensor und einer telemetrischen Einheit (s. Abb. 8). Der flüssigkeitsgefüllte 6F-Katheter wurde über einen transmyokardialen Zugang an der freien lateralen Wand des linken Ventrikels, etwa auf Höhe des basalen bis mittleren Segments platziert. Seine Spitze reicht in den linken Ventrikel hinein und ermöglicht die Weiterleitung des intraventrikulären Drucks an den Drucksensor. Dieser liegt der Oberfläche des Epikards an und ist mit Nähten befestigt.

Der Druck wurde vom Sensor in einem Intervall von 2 ms gemessen und digitalisiert. Der Drucksensor war verbunden mit der telemetrischen Einheit, die in eine subkutane Gewebstasche an der Bauchdecke implantiert wurde und außerdem die Batterie enthielt.

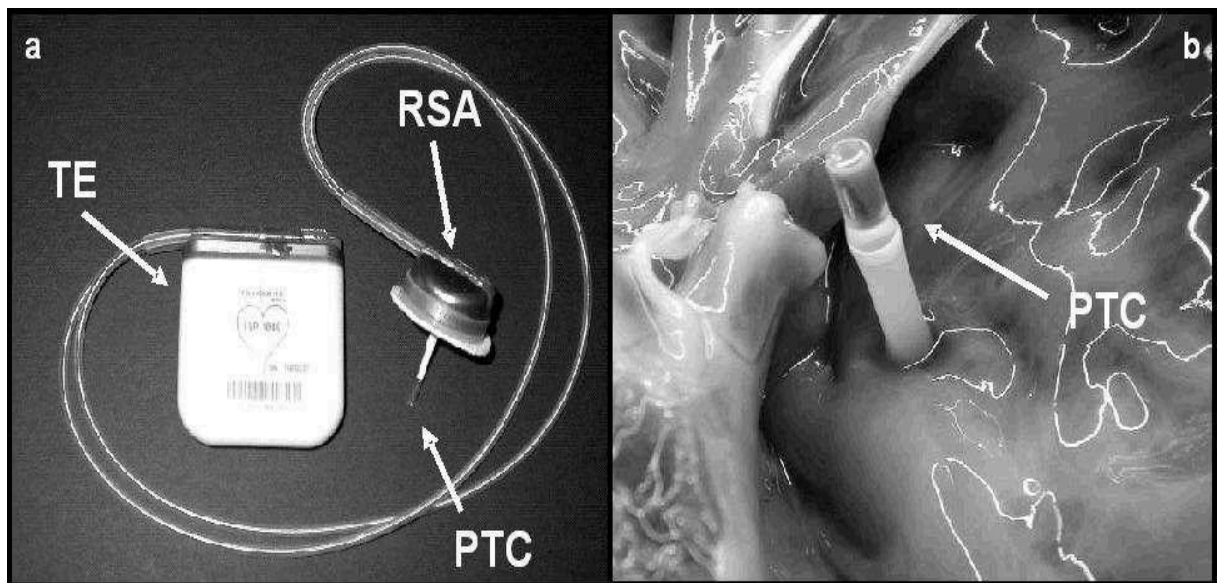


Abb. 8: Aufbau und Lage des LVP-1000. Das LVP-1000 (a) besteht aus einer telemetrischen Einheit, einem Drucksensor und einem flüssigkeitsgefüllten Katheter, welcher durch die laterale Wand in den linken Ventrikel hineinragt (b). TE = telemetrische Einheit; RSA = Drucksensor; PTC = Katheter.

Über die telemetrische Einheit wurden dem externen Systemcomputer die Daten der Druckmessung gesendet und dort aufbereitet. Insbesondere wurde von dem gemessenen absoluten Druck des linken Ventrikels im sogenannten Data-Monitor der aktuelle barometrische Druck subtrahiert. Die Kontrolle der Kalibrierung des Drucksensors erfolgte 6 Monate nach Implantation durch simultane Messung mit einem Millar-Katheter. Es traten keine nennenswerten Abweichungen bezüglich der linksventrikulären Druckmessungen auf.

Im Rahmen der Studie wurde der Drucksensor manuell über die telemetrische Einheit ausgelesen. Diese Abfrage ermöglichte ein zwei Minuten langes Messungsintervall, in dem der Druck aufgezeichnet wurde (s. Abb. 9). Der Systemcomputer ermittelte für das Messintervall Durchschnittswerte der folgenden Parameter: linksventrikulärer systolischer Druck (LVSP), linksventrikulärer diastolischer Mitteldruck (LVMDP) und den linksventrikulären enddiastolischen Druck (LVEDP) sowie die maximale Drucksteigerungsrate (dP/dt_{pos}), die maximale Druckabfallsrate (dP/dt_{neg}) und die Herzfrequenz (HF).

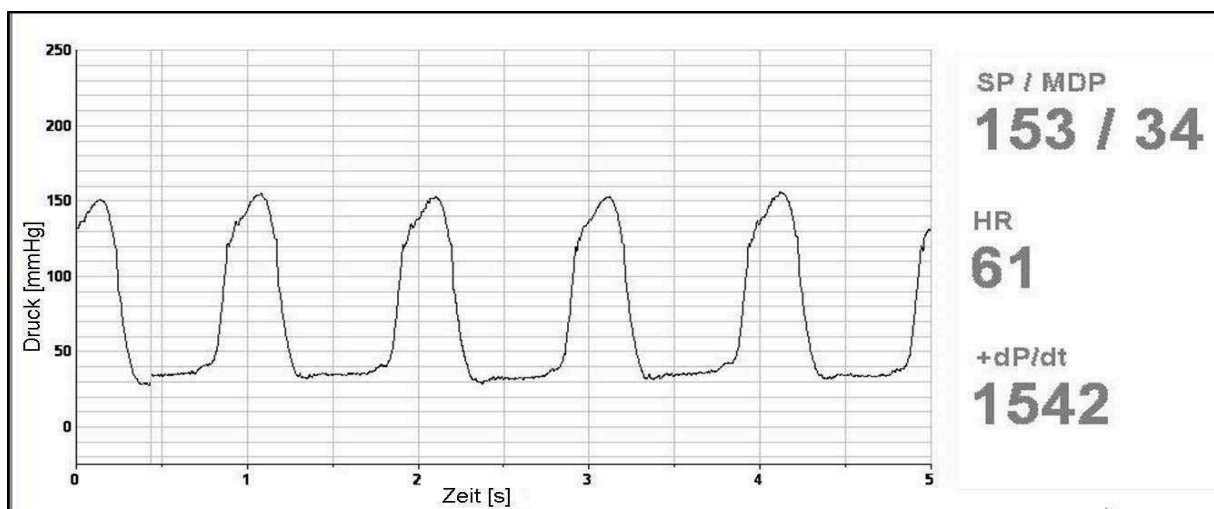


Abb. 9: Abfrage des linksventrikulären Drucks. Ausschnitt aus einem zweiminütigen Messintervall während einer manuellen Abfrage des linksventrikulären Druckes mit dem LVP-1000. SP = systolischer Druck; MDP = mittlerer diastolischer Druck; HR = Herzfrequenz; +dP/dt = maximale Drucksteigerungsrate.

Die Zeitkonstante des isovolumetrischen Druckabfalls τ wurde nach der Methode von Weiss et al. (Weiss et al. 1976) bestimmt. Der zwischen dP/dt_{neg} und Mitralklappenöffnung stattfindende Druckabfall zeigt einen exponentiellen Verlauf und wird vereinfacht in folgender Gleichung beschrieben:

$$P = e^{A \cdot t + B}$$

Hierbei ist t die Zeit nach dP/dt_{neg} und $P(t)$ der Druck zum Zeitpunkt t . Der logarithmierte linksventrikuläre Druck zum Zeitpunkt dP/dt_{neg} ergibt B . Wird der Druckabfall ab dP/dt_{neg} logarithmisch gegen die Zeit aufgetragen, kann durch eine exponentielle Anpassungskurve die negative Zahl A bestimmt werden, welche die Rate des Druckabfalls abschätzt. Die Zeitkonstante τ wird dann nach folgender Gleichung bestimmt:

$$\tau = \frac{1}{-A}$$

Pro Messintervall wurde τ dreimal bestimmt und ein Durchschnittswert ermittelt. Bei einer Messintervalllänge von zwei Minuten wurden die Herzschläge der 30., 60. und 90. Sekunde benutzt.

3.3 Echokardiographie

3.3.1 Untersuchungsablauf

Die echokardiographischen Untersuchungen liefen in folgender Reihenfolge ab: die Patienten wurden in Linksseitenlage gelagert und nach einer circa zehnminütigen Ruhephase wurde die Untersuchung begonnen und einmal der linksventrikulären Druck abgefragt.

3.3.2 Geräte

Die echokardiographischen Untersuchungen wurden mit dem GE Vivid 7™ Ultraschallsystem (GE Medical Systems, Milwaukee, Wisconsin) mit einem M4S-Schallkopf durchgeführt. Gleichzeitig mit der Untersuchung erfolgte die Ableitung eines Ein-Kanal-EKG. Alle Aufnahmen wurden digital gespeichert und die Messung der Parameter erfolgte offline über das Softwareprogramm EchoPAC™ (Advanced Analysis System Technologies, GE Medical Systems, Milwaukee, Wisconsin). Die farbkodierten Gewebedoppler-Aufnahmen wurden im Speicherformat HDF.h5 exportiert. Zu ihrer Analyse wurde das Softwareprogramm Speqle (Software Package for Echocardiographic Quantification Leuven, TVI/SRI Speqle 3.75, K.U., Leuven, Belgien) verwendet, welches auf dem Programm Matlab (Version 6.5.1., MathWorks Inc, Natick, MA, USA) basiert. Alle echokardiographischen Untersuchungen wurden durch einen erfahrenen Untersucher durchgeführt. Die Kontrolle der offline analysierten Parameter erfolgte ebenfalls durch einen erfahrenen Echokardiographen.

3.3.3 M-Mode und B-Mode-Aufnahmen

Die anatomischen M-Mode-Messungen des linken Ventrikels wurden gemäß den Empfehlungen der American Society of Echocardiography (Lang et al. 2005) durchgeführt. Erfasst wurden der Durchmesser des linken Ventrikels sowie die Myokarddicke des Septums und der posterioren Wand des linken Ventrikels während der Systole und der Diastole. Als enddiastolischer Zeitpunkt wurde der Beginn des Anstiegs der R-Zacke im EKG festgelegt. Der Zeitpunkt für die Messung während der Systole hing von der Bewegung des Septums ab. Bei normaler Bewegung wurde die Messung am Tiefpunkt der septalen Bewegung

durchgeführt. Alle Messungen erfolgten nach der „leading-edge“-Messmethode. Dabei wird die Messung unterhalb der dünnsten, durchgehenden Endokardlinie begonnen und bis einschließlich der Epikardgrenze durchgeführt.

Für die Berechnung der Masse des linken Ventrikels wurden die drei enddiastolischen Messwerte der M-Mode-Aufnahme benötigt: der innere Durchmesser des linken Ventrikels (LVD_D), die Dicke der Hinterwand (PWD_D) und die des Septums ($IVSD_D$). Aus den Werten der M-Mode-Messung konnte die LV-Masse mit Hilfe folgender Formel abgeleitet werden:

$$LVM = 0,8 \times \left[1,04 \times (LVD_D + PWD_D + IVSD_D)^3 - LVD_D^3 \right] + 0,6$$

Diese modifizierte Form der Devereux-Formel ist an die „leading-edge“-Messmethode angepasst (Lang et al. 2005).

Die Ejektionsfraktion (EF) des linken Ventrikels wurde mit Hilfe der Scheibchen-Summationsmethode nach Simpson aus dem apikalen Vierkammerblick bestimmt. Dafür wurde der linke Ventrikel an den Endokardgrenzen umfahren und die Länge (L) von der Mitralklappe bis zur Herzspitze gemessen. Dies geschah jeweils endsystolisch und enddiastolisch. Mit der im EchoPAC™-Analyse-Programm implementierten Formel nach Simpson ließ sich dann sowohl das endsystolische als auch das enddiastolische Volumen berechnen:

$$LVV = \frac{\pi}{4} \times h \times \sum_1^n d^2$$

Hierbei handelte es sich bei d um den Durchmesser der automatisch in den Ventrikel gelegten Scheibchen. Die Scheibchenanzahl ist durch n, die Scheibchenhöhe durch h beschrieben. Aus den Volumina wurde anschließend die EF errechnet.

3.3.4 Dopplerprofile

An der Mitralklappe wurden mittels gepulstem Doppler im apikalen Vierkammerblick mit einem 2 mm großen Messvolumen das Profil des Mitralklappenflusses abgeleitet. So konnten die Spitzengeschwindigkeiten des frühdiastolischen Einstroms (E), des spätdiastolischen Einstroms (A) sowie die Dezelerationszeit der E-Welle (DT) und die Dauer der A-Welle (A_{dur}) ausgemessen und weiterhin das Verhältnis E/A errechnet werden (s. Abb. 10).

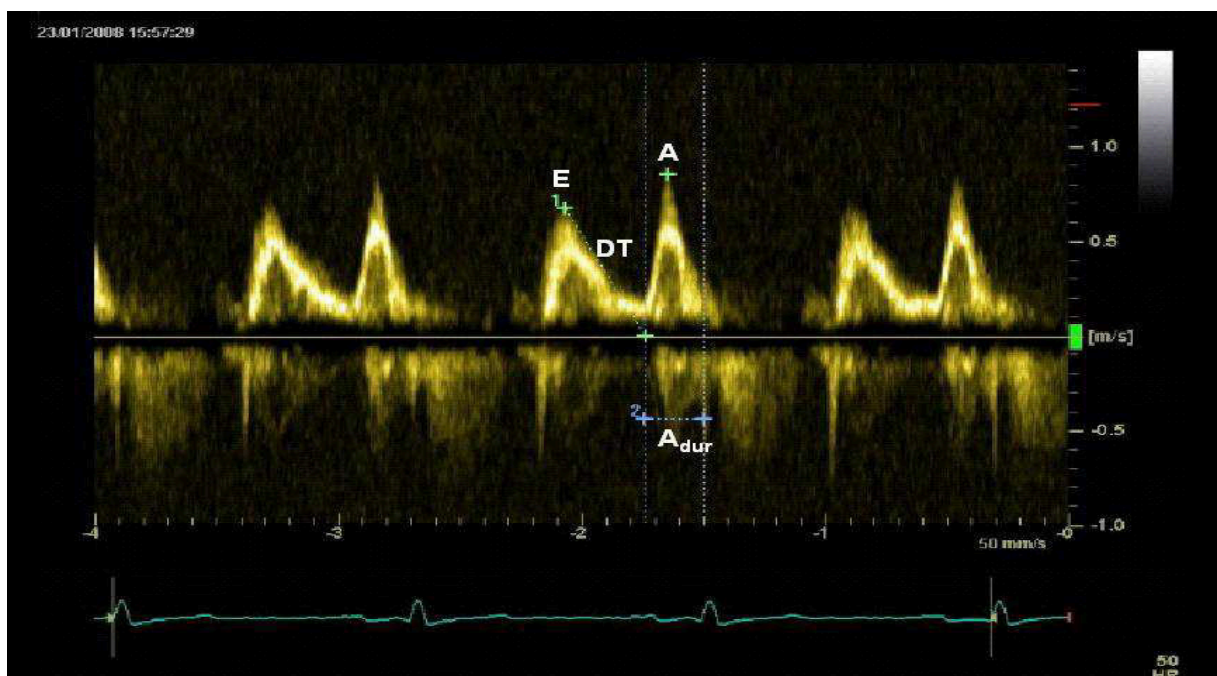


Abb.10: Gepulster Doppler der Mitralklappe.

Die Registrierung des Flussprofils der rechten oberen Pulmonalvenen (s. Abb. 11) erfolgte ebenfalls mit gepulstem Doppler im apikalen Vierkammerblick. Das Messvolumen betrug 10 mm. Von Interesse waren die Spitzengeschwindigkeiten der systolischen Welle (PV_S), der diastolischen Welle (PV_D) und der Welle der Vorhofkontraktion (PV_R). Ebenfalls ausgemessen wurde die Dauer des pulmonalvenösen Rückflusses (PV_{R-dur}). Sofern der Unterschied zwischen dem R-R-Intervall des Dopplerprofils der Mitralklappe und dem R-R-Intervall des

Pulmonalvenen-Flussprofils weniger als 5 ms betrug wurde die Differenz aus PV_{R-dur} und A_{dur} gebildet.

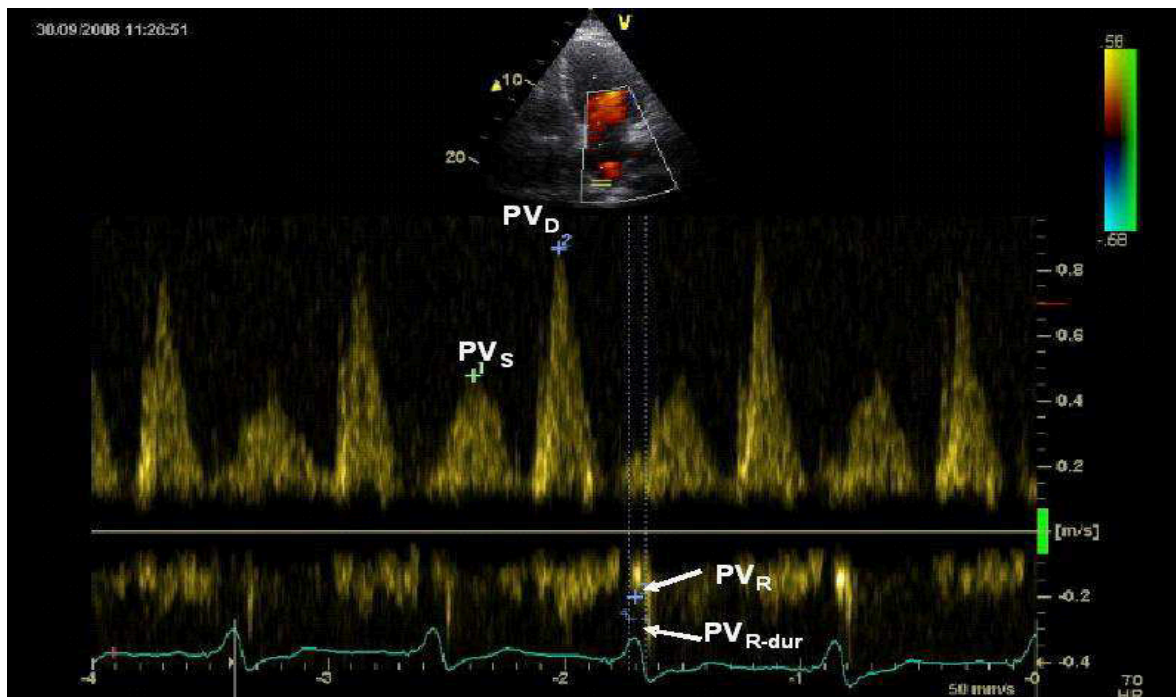


Abb. 11: Gepulster Doppler des Pulmonalvenenflusses.

Die Geschwindigkeit der frühdiastolischen Propagationswelle (V_p) über der Mitralklappe wurde mit dem Farb-Doppler-M-Mode untersucht. Dabei wurde die Messzelle im apikalen Vierkammerblick in Richtung des Einflusstroms ausgerichtet, nachdem die Nyquist-Grenze auf 32 cm/s eingestellt und die Messstrecke entlang des Bereichs gleicher Geschwindigkeit gelegt wurden (Abb.12). Der Nyquist-Effekt entsteht, wenn der Dopplershift oberhalb der Pulsrepetitionsrate liegt.

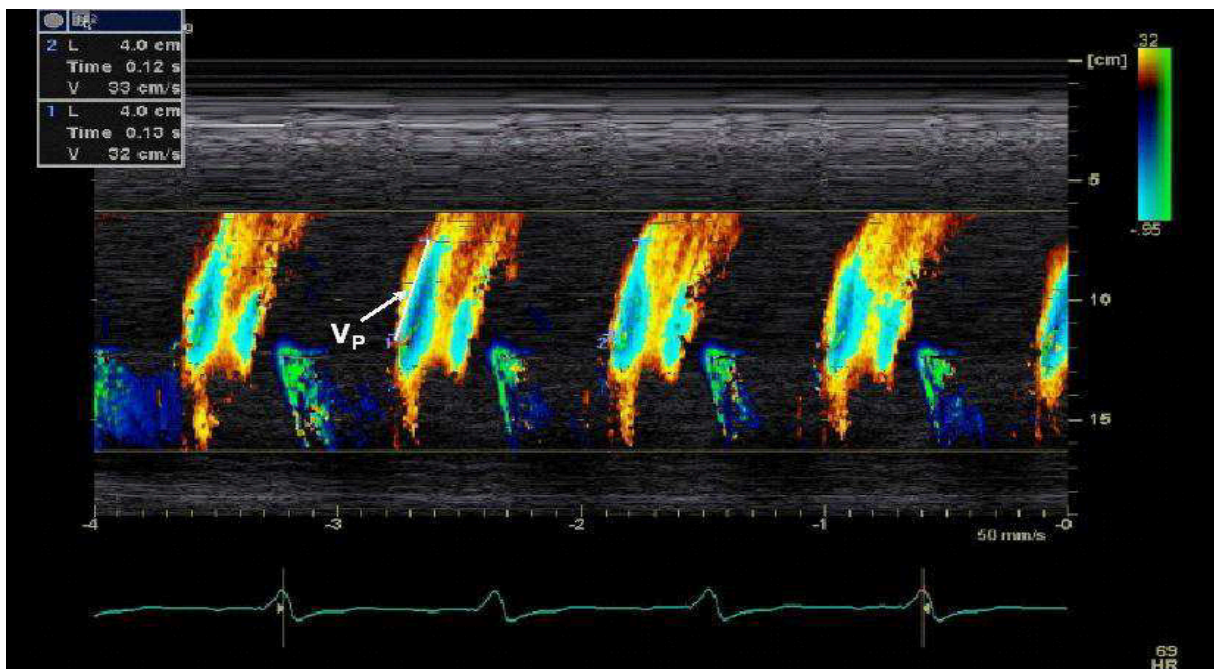


Abb. 12: Farb-Doppler-M-Mode der Mitralklappe aus dem apikalen Vierkammerblick. V_p (Propagationsgeschwindigkeit des frühdiastolischen Einstroms) wurde entlang des Bereichs der höchsten Geschwindigkeit (grünblau dargestellt) gemessen.

Die Messung der isovolumetrischen Relaxationszeit IVRT erfolgte anhand eines Doppler-Profiles, welches im apikalen Vierkammerblick zwischen Aortenklappe und Mitralklappe abgeleitet wurde (s. Abb. 13). Gemessen wurde das Zeitintervall zwischen dem Artefakt des Aortenklappenschlusses und dem Beginn der E-Welle.

Ein weiterer hieraus gewonnener Index ist der so genannte Tei-Index (Tei et al. 1995). Für seine Berechnung mussten neben der IVRT auch das Zeitintervall der isovolumetrischen Kontraktion (IVCT) und die Ejektionszeit (ET) bestimmt werden (s. Abb. 13). Die IVCT ist das Zeitintervall zwischen Mitralklappenschluss und Aortenklappenöffnung und ET misst die Dauer des systolischen Ausstroms. Der Tei-Index wurde dann nach folgender Formel berechnet:

$$Tei = \frac{IVCT + IVRT}{LVET}.$$

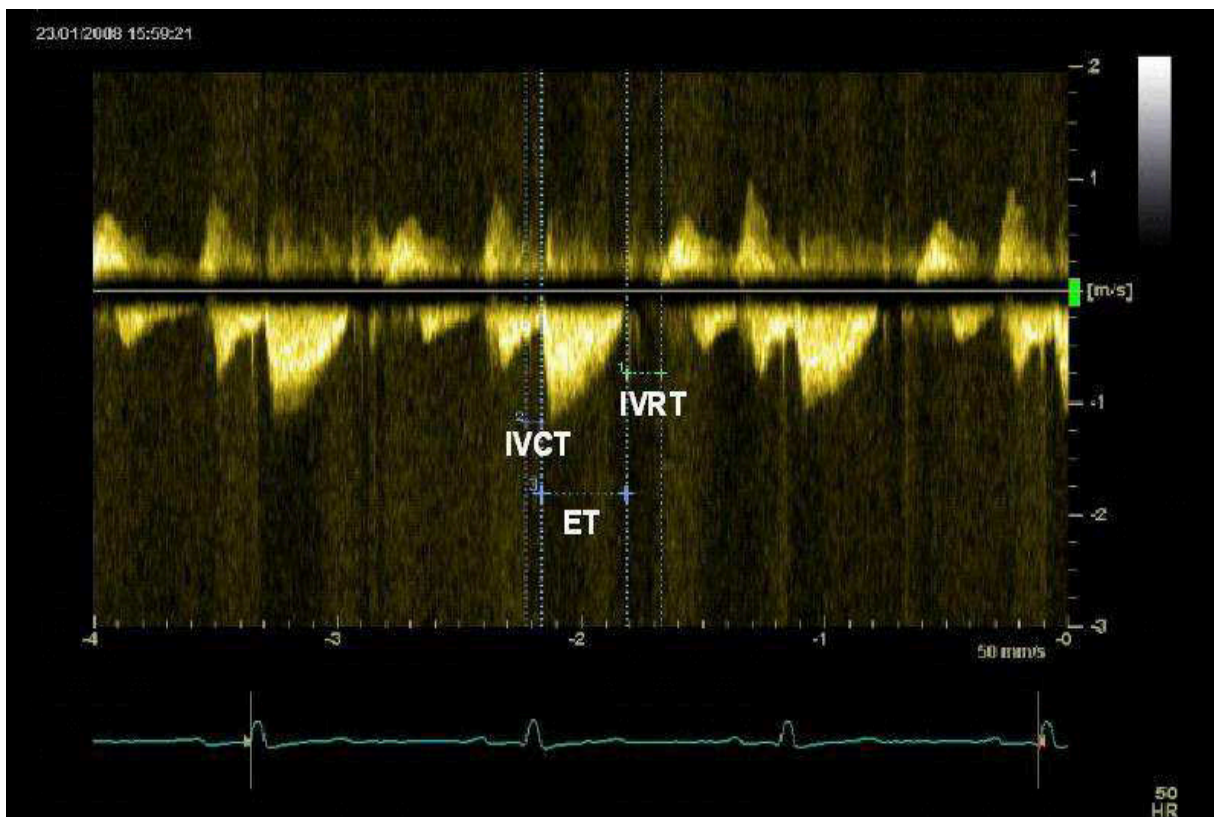


Abb. 13: Kontinuierlicher Doppler des linksventrikulären Ausflusstraktes.

3.3.5 Gepulster Gewebedoppler

Eine Möglichkeit der Darstellung der Mitralring-Geschwindigkeiten ist die Anwendung des gepulsten Gewebedoppler-Modus. Zu diesem Zweck wurde im apikalen Vierkammerblick ein Messvolumen von 5 mm des gepulsten Gewebedopplers im lateralen sowie im septalen Bereich des Mitralringes positioniert und das Geschwindigkeitsprofil abgeleitet (s. Abb. 14). Ausgemessen werden konnten die Spitzengeschwindigkeiten der Mitralringbewegung in der Systole (S'), der frühen (E') sowie der späten Diastole (A') (jeweils z.B. S'_{sept} und S'_{lat}). Ein von Mornos und Kollegen (Mornos et al. 2009) eingeführter Index zur Abschätzung der linksventrikulären Füllungsdrücke wurde wie folgt bestimmt: $E'/(E' \times S')$.

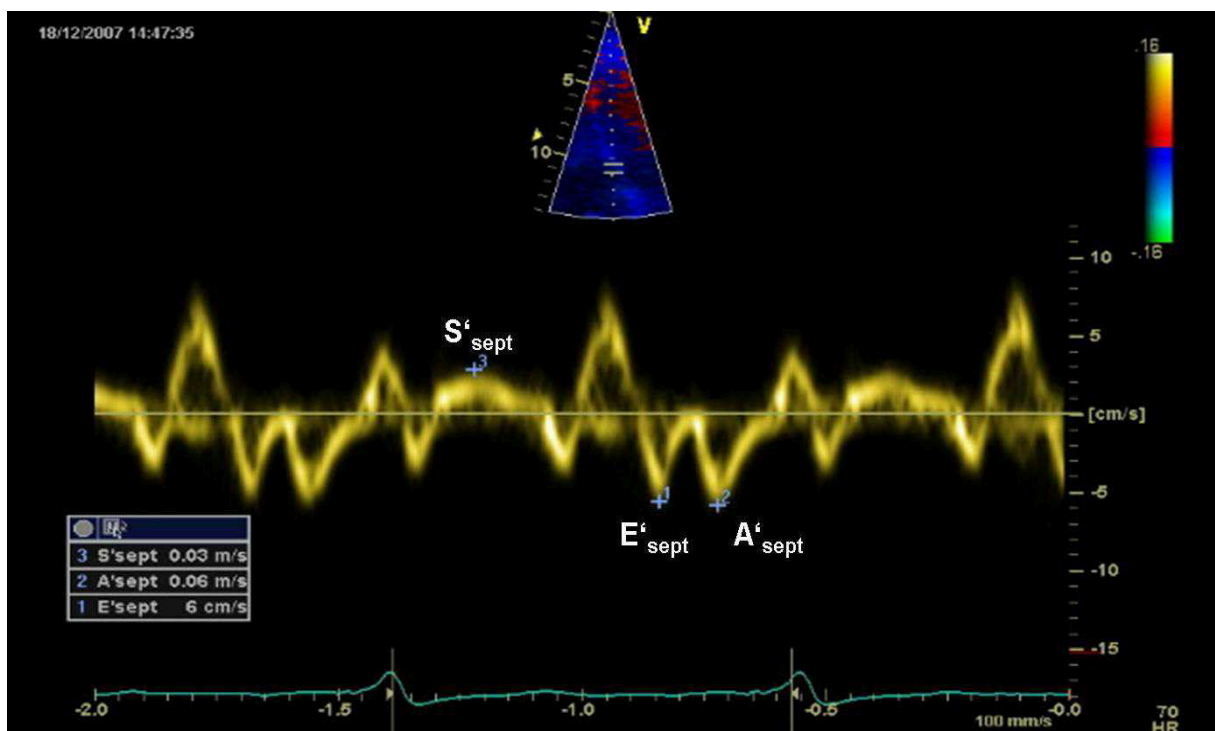


Abb. 14: Gepulster Gewebedoppler des septalen Mitralringes.

3.3.6 Farbkodierter Gewebedoppler

Während der echokardiographischen Untersuchung wurden neben den gepulsten Gewebedoppler-Aufnahmen des septalen und lateralen Mitralrings außerdem auch GDE-Aufnahmen aller linksventrikulären Wände über jeweils 3 konsekutive Herzschläge im Endexpirium gemacht. Zur Erzielung einer möglichst hohen zeitlichen Auflösung wurden die linksventrikulären Wände einzeln aufgenommen. Dadurch betrug die Bildrate > 200 Bilder pro Sekunde.

Nach anschließender Sicherung wurden die GDE-Aufnahmen sowie die Dopplerprofile der Aorten- und Mitralklappe im HDF.h5-Speicherformat exportiert und in das Forschungsprogramm Speqle (Software Package for Echocardiographic Quantification Leuven, TVI/SRI Speqle 3.75, K.U., Leuven, Belgien) importiert.

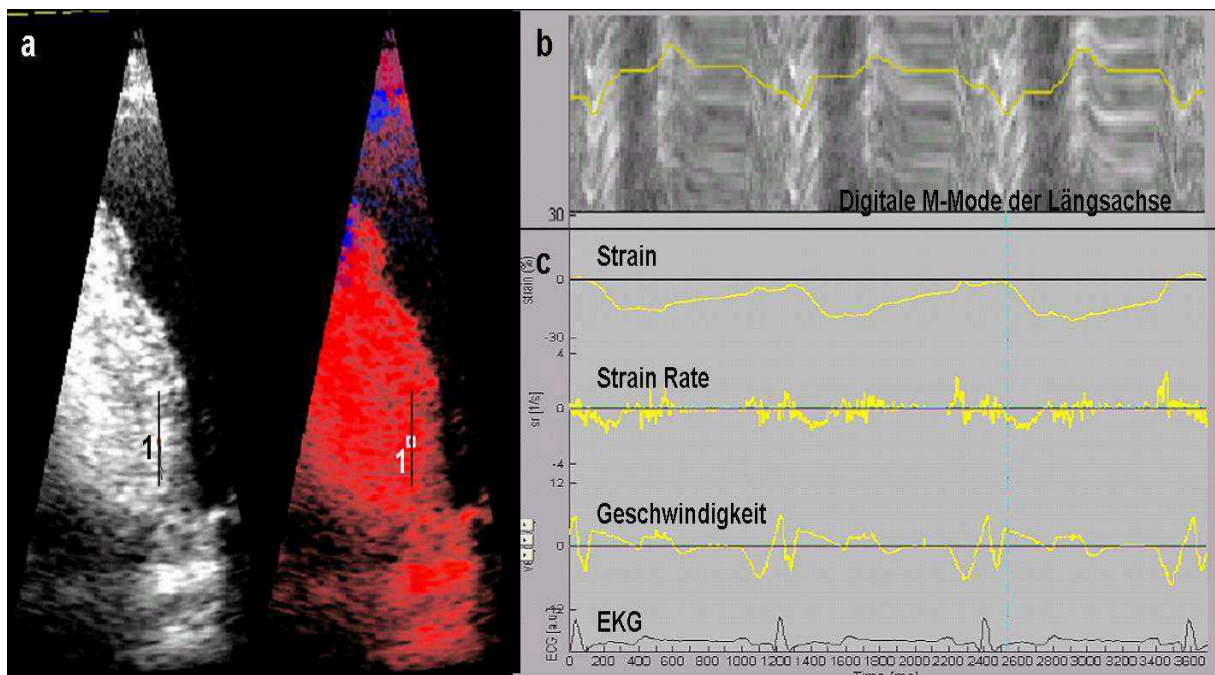


Abb. 15 a-c: Definieren des Messpunktes eines Segmentes mit Speckle. Messpunkt 1 wird in das basale Segment der inferioren Wand gelegt (a), im M-Mode (b) wird der Messpunkt nachgeführt (getaggt, gelbe Linie) und die Kurven der einzelnen Parameter lassen sich in einer Übersicht nachprüfen (c).

Zur Unterteilung des linken Ventrikels diente das 16-Segment-Modell der American Society of Echocardiography. Die zu analysierende Myokardwand wurde dann im Speckle-Programm aufgerufen, visuell in 3 Segmente unterteilt und pro Segment eine Messung der Myokardbewegung durchgeführt. Dafür musste ein Messpunkt in das entsprechende Segment gesetzt werden (s. Abb. 15). Um sicher zu gehen, dass die extrahierten Daten über alle drei Schläge hinweg aus dem gleichen Segment generiert werden, wurde der Messpunkt in der Längsachse und der Querachse anhand eines digitalen M-Mode entsprechend der Myokardbewegung nachgeführt. Anschließend erfolgte visuell die Kontrolle der Übereinstimmung der Myokardbewegungen mit der Bewegung des Analysepunktes während der 3 Herzschläge.

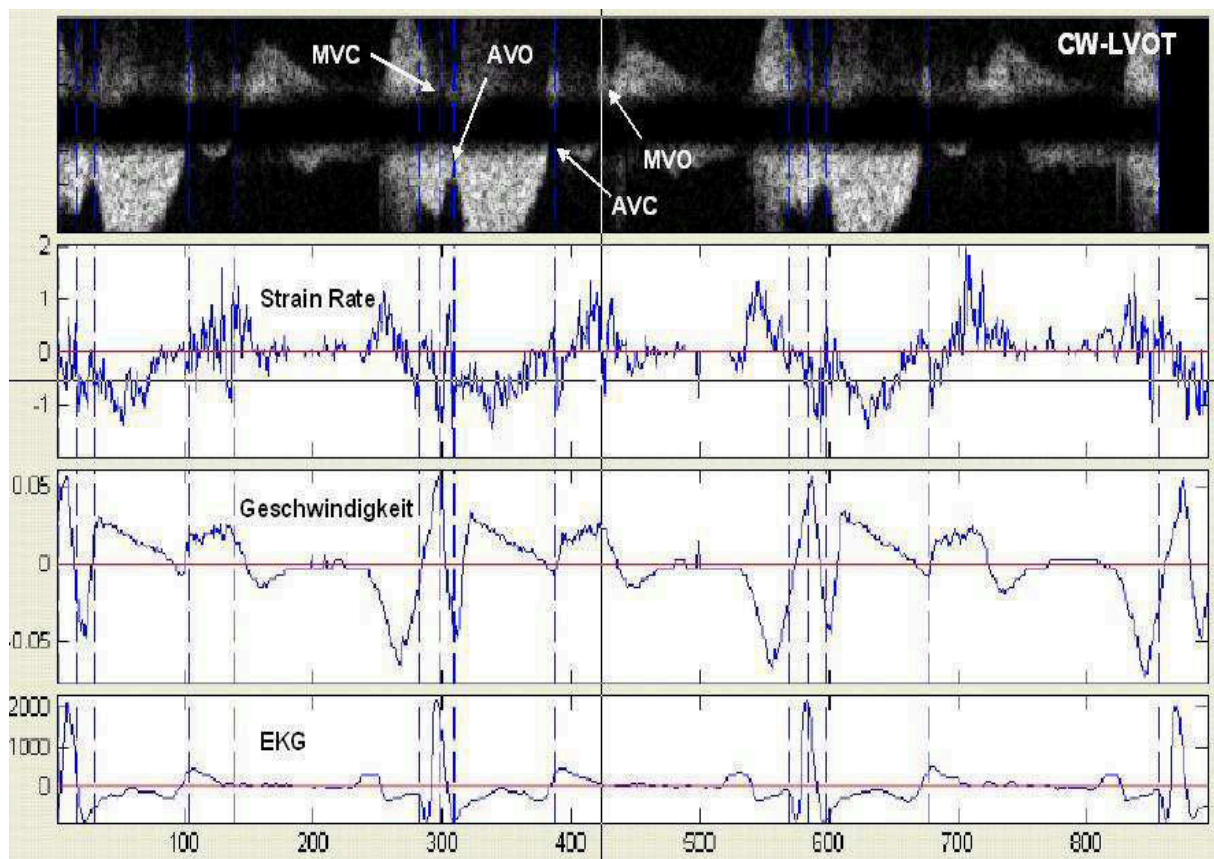


Abb. 16: Festlegung der Ereignisse der Herzaktion. Über drei Herzschläge hinweg werden Öffnung und Schluss der Aorten - und Mitralklappe festgelegt. MVC = Mitralklappenschluss; MVO = Mitralklappenöffnung; AVC = Aortenklappenschluss; AVO = Aortenklappenöffnung

Die importierten Dopplerprofile der Aorten- und Mitralklappe dienen dem Festlegen der zeitlichen Verhältnisse, also den Zeitpunkten von Öffnung und Schluss der Aorten- und Mitralklappe (s. Abb. 16). Dabei ließ das Programm Unterschiede in der Differenz der Herzzykluslänge nur zu, wenn sie 5% nicht überschritten.

Daraus wurde wiederum die absolute Verlagerung der Segmente während des Herzzyklus (D), die Bewegungsgeschwindigkeit (V), die Deformation des Segmentes (Strain) und die Deformation pro Zeit (Strain Rate) für die verschiedenen Abschnitte des Herzzyklus (Systole (s_{Syst}), isovolumetrische Kontraktion (i_{VRT}), E-Welle (E) und A-Welle (A)) berechnet (s. Abb. 17).

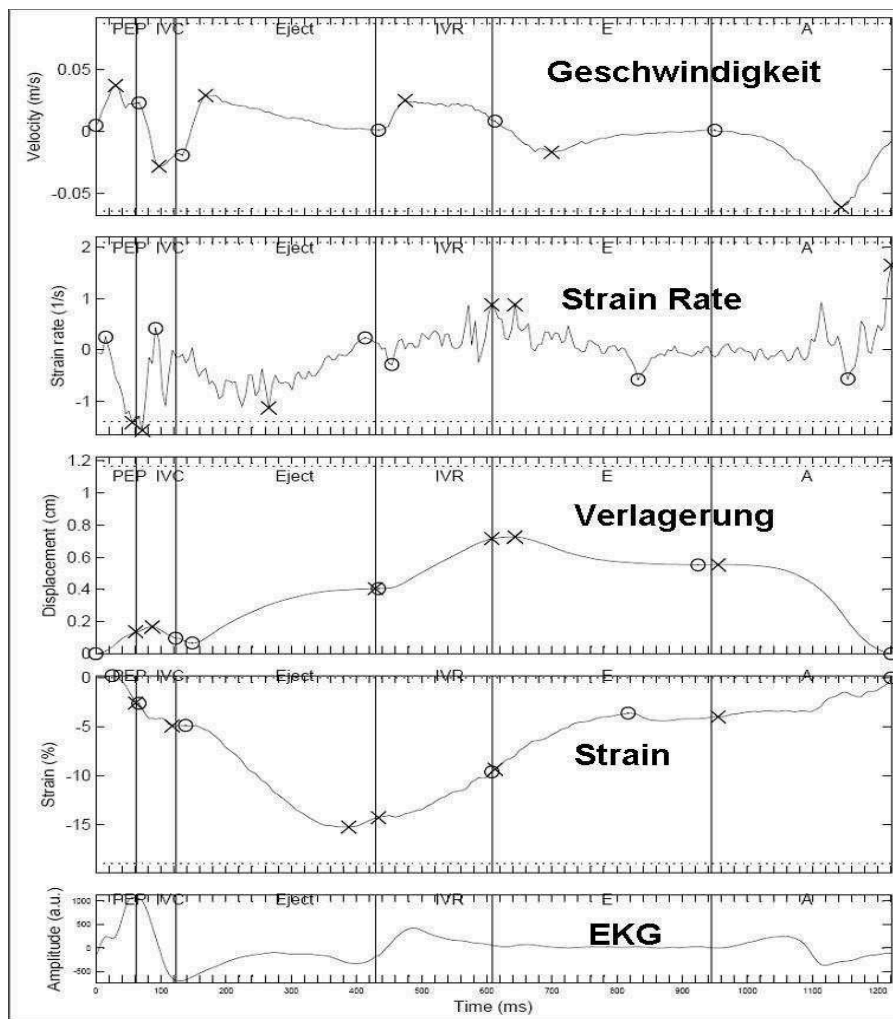


Abb. 17: Kurven der gemittelten Ergebnisse eines Segmentes. Aus drei konsekutiven Herzschlägen werden mittels farbkodiertem Gewebedoppler die Parameter Geschwindigkeit, Verlagerung, Strain und Strain-Rate gemittelt.

3.3.7 2-Dimensionales Speckle Tracking

Für die „Speckle-Tracking“-Analyse wurden B-Mode-Aufnahmen in folgenden Anlotungen durchgeführt: Vierkammerblick, Zweikammerblick und Dreikammerblick. Geachtet wurde bei der Aufnahme der Bilder auf eine möglichst geringe Sektorbreite und -tiefe, eine Bildrate von mindestens 70 Bildern pro Sekunde und eine möglichst gleich bleibende Herzfrequenz. Es wurden jeweils 3 konsekutive Herzzyklen im

Endexpirium gespeichert. Die zur Analyse verwendete Software war EchoPAC™. Analysiert wurde in der Regel jeweils der mittlere Herzzyklus. Der apikale Dreikammerblick diente zur Festlegung des Zeitpunktes des Aortenklappenschlusses. Die Zeit zwischen Beginn des QRS-Komplexes im EKG und Aortenklappenschluss wurde dann vom Programm ausgemessen, auf den Zwei- und Vierkammerblick übertragen und anhand dessen das Ende der Systole festgelegt. Zur eigentlichen Analyse der Myokardbewegung mussten Messzellen, so genannte ROIs („regions of interest“), festgelegt werden (s. Abb. 18). Dazu wurde die Endokardgrenze durch den Untersucher markiert. Die ROI-Breite konnte an die Myokardbreite angepasst werden. Die ROI der 2D-Aufnahmen wurde vom Programm automatisch in 6 Segmente pro Blick aufgeteilt, entsprechend dem 16-Segment-Modell der American Society of Echocardiography.

Die Bewegung der ROI in Relation zum Myokard konnte vom Untersucher zusätzlich visuell beurteilt und gegebenenfalls manuell korrigiert werden. Es ergeben sich zum Beispiel über der anterioren Wand durch Überlagerungen der Lunge häufig statische Artefakte. Diese machen es dem Programm unmöglich, Speckles über den Herzzyklus hinweg so zu verfolgen, dass eine sinnvolle Auswertung erfolgen kann. Wenn dieser Fall eintrat, bestand außerdem die Möglichkeit, das jeweilige Segment aus der Analyse herauszunehmen. Bei der Festlegung der ROI wurde zudem darauf geachtet, dass diese im Dreikammerblick nicht in den linksventrikulären Ausflusstrakt hineinreicht, dass generell ein gewisser Abstand zur eher membranösen Basis des linken Ventrikel gehalten wurde und dass die Mitralklappe sich nicht in die ROI hineinbewegte.

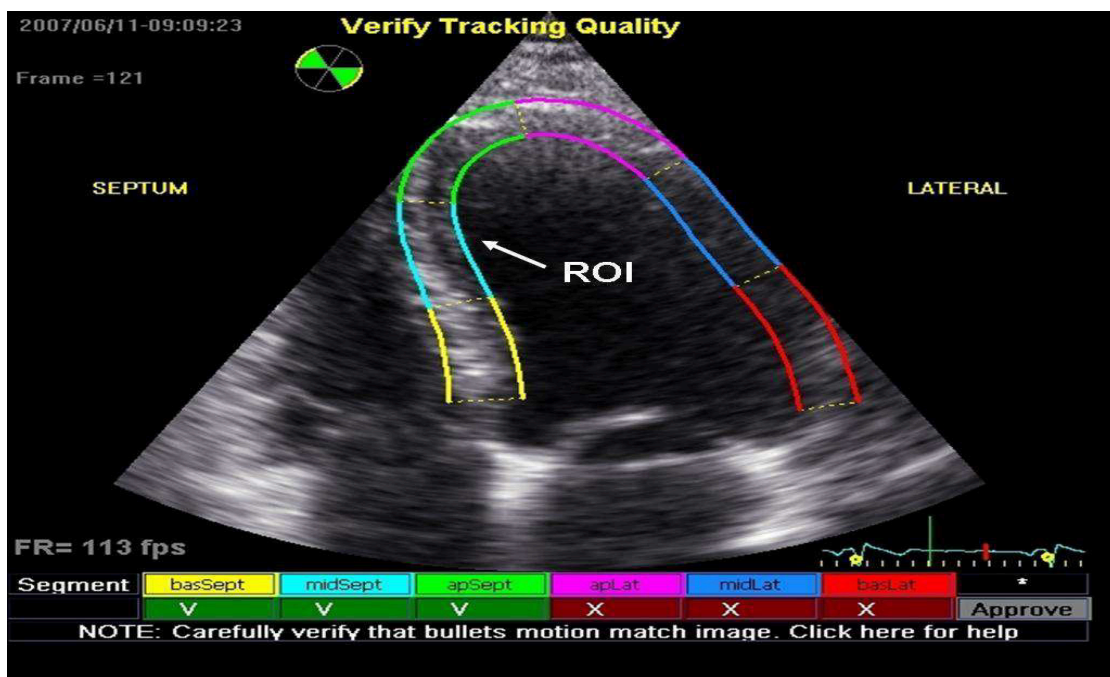


Abb. 18: Festlegung einer ROI im apikalen Vierkammerblick. Die ROI wird auf die septale und laterale Wand gelegt. Nach visueller Überprüfung wurden die ROI der lateralen Segmente aus der Analyse herausgenommen (rote Kästchen). ROI = Messzelle (region of interest).

Wurde die ROI des jeweiligen Segmentes vom Untersucher akzeptiert, analysierte das Programm die Bild-zu-Bild-Bewegungen der in der ROI enthaltenen Speckles. Daraus wurde wiederum die absolute Verlagerung der Segmente während des Herzzyklus (D), die Bewegungsgeschwindigkeit (V), die Deformation des Segmentes (Strain) und die Deformation pro Zeit (Strain Rate) für die verschiedenen Abschnitte des Herzzyklus berechnet (Systole (syst), E-Welle (E) und A-Welle (A)). Die Messung der Parameter während der isovolumetrischen Relaxation war durch das verwendete Programm nicht vorgesehen.

Die Ergebnisse der Berechnungen wurden sowohl als Kurven, als auch als Absolutwerte ausgegeben, wie beispielhaft in Abb. 19 und 20 für Strain und Strain Rate dargestellt ist.

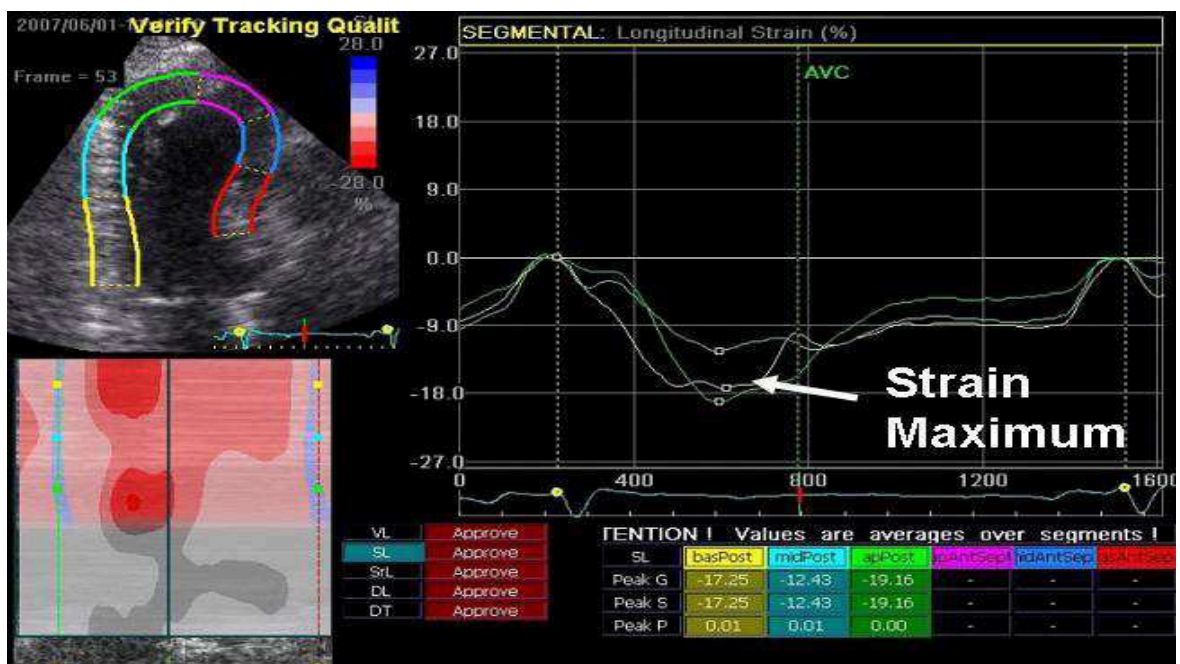


Abb. 19: Ausgabe der Strain-Ergebnisse aus der Analyse der posterioren Wand im apikalen Dreikammerblick. AVC = Aortenklappenschluss.

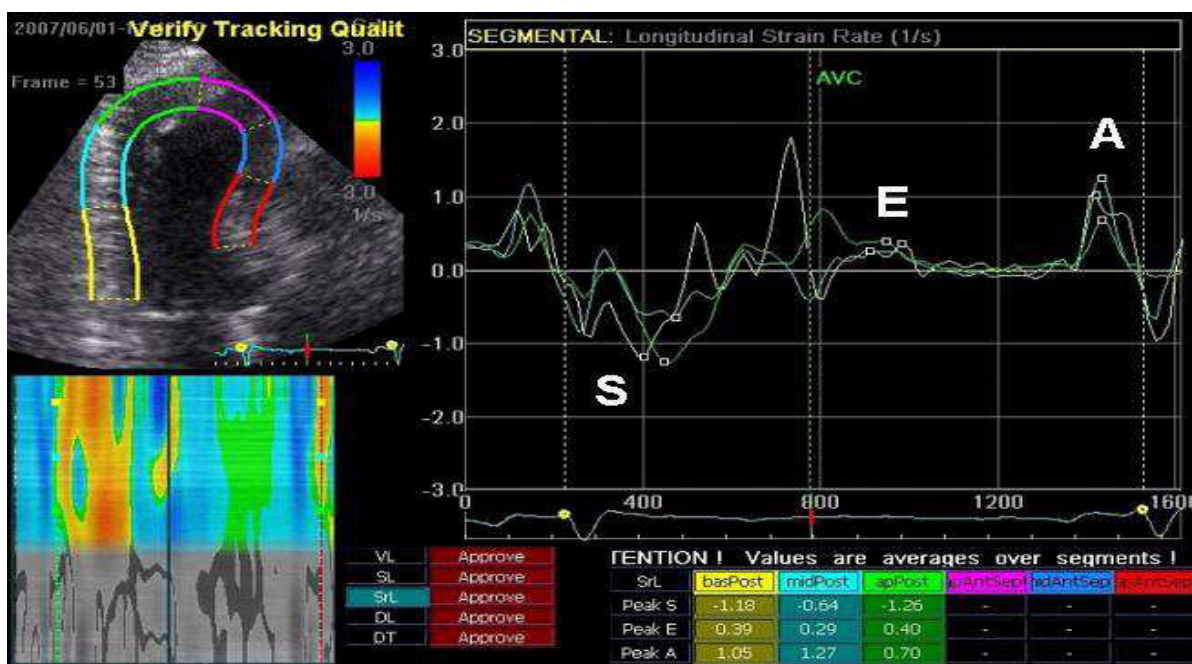


Abb. 20: Ausgabe der Strain-Rate-Ergebnisse aus der Analyse der posterioren Wand im apikalen Dreikammerblick. AVC = Aortenklappenschluss; S = systolische Strain Rate; E = Strain Rate der frühen Diastole; A = Strain Rate der späten Diastole.

3.4 Statistische Verfahren

Die Ergebnisse aller Messungen wurden in einer anwenderbasierten Datenbank gesammelt (Microsoft Access 2003, Version 11.0, Microsoft Inc., Richmond, USA). Die statistischen Untersuchungen wurden mit dem Softwarepaket SPSS für Windows (Version 11.5.0) durchgeführt.

Alle kontinuierlichen Variablen wurden als Mittelwert \pm Standardabweichung (SD) angegeben. Die Korrelation zwischen den Parametern der invasiven Druckmessung und den nichtinvasiven Parametern der echokardiographischen Untersuchungen wurden mittels linearer Regressionsanalyse bestimmt. Zur Bestimmung der Sensitivität und der Spezifität der untersuchten Variablen wurden ROC-Kurven-Analysen („receiver operating characteristic“-Kurve) durchgeführt und die Flächen unter den ROC-Kurven (AUC) berechnet. Aus den ROC-Kurven wurden die positiven Vorhersagewerte verschiedener Parameter für einen LVMDP-Wert $<$ oder ≥ 12 mmHg beziehungsweise für einen LVEDP Wert $<$ oder ≥ 15 mmHg entnommen. Vergleiche zwischen Mittelwerten wurden mit Hilfe des Zweichstichproben- t -Tests und des Students- t -Tests für normalverteilte Variablen analysiert. Für Variablen ohne Normalverteilung kamen für die Mittelwertvergleiche der Welch-Test und der Wilcoxon-Test zur Anwendung. Ein P-Wert von < 0.05 wurde als statistisch signifikant angesehen.

4. Ergebnisse

4.1 Klinik

Die vier Patienten, die in die Studie eingeschlossen wurden, waren zwischen 50 und 76 Jahre alt (Median 72 Jahre, Mittelwert 67,5) und alle männlich.

Patient 1 (73 Jahre) wies eine koronare Drei-Gefäßerkrankung (50%ige Hauptstammstenose links, Verschluss der Arteria coronaria sinistra (LAD) sowie 60%ige Stenose der Arteria coronaria dextra (RCA)) mit hochgradig reduzierter LV-Funktion auf. Präoperativ wurde eine Ejektionsfraktion von 25 % gemessen. Bei diesem Patienten wurde eine operative Myokardrevaskularisierung mittels eines koronaren Vierfachbypass durchgeführt. Der Patient war zudem Schrittmacherträger (Zweikammer-Schrittmacher im Modus DDD) und hatte 1997 bereits einen Myokardinfarkt erlitten, welcher interventionell versorgt worden war. Patient 1 absolvierte sieben echokardiographische Untersuchungen.

Ebenfalls an sieben Untersuchungen nahm Patient 2 teil. Er war 50 Jahre alt und wurde bei einer bestehenden hochgradigen sekundären Mitralinsuffizienz mit einer Mitralklappenannuloplastie versorgt. In gleicher Sitzung wurde wegen eines Verschlusses der RCA eine aortokoronare Bypassoperation (ACVB) auf den Ramus interventricularis posterior (RIVP) angelegt. Die präoperativ gemessene Ejektionsfraktion lag bei 30%. Der Patient litt an einer dilatativen Kardiomyopathie, die bereits durch eine Myokardbiopsie gesichert wurde. Bei bestehendem Linksschenkelblock hatte er außerdem im Vorfeld eine Resynchronisationstherapie mittels eines biventrikulären Schrittmachers erhalten und schon 1989 einen Hinterwandinfarkt erlitten.

Patient 3 (76 Jahre) hatte eine Koronare-Drei-Gefäßerkrankung (80%ige Stenose des Ramus interventricularis anterior (RIVA), 70%ige Stenose des Ramus circumflexus (RCX) sowie 80%ige Stenose der RCA) mit hochgradig reduzierter LV-Funktion. Die präoperative EF lag bei 20%. Er erhielt einen

koronaren Dreifachbypass. Bei ihm konnten sechs echokardiographische Untersuchungen durchgeführt werden.

Patient 4 (71 Jahre) hatte eine koronare Drei-Gefäßerkrankung (hochgradige Stenosen des linken Hauptstammes und im RIVA und RCX, sowie hochgradige Stenose in der RCA) mit hochgradig reduzierter LV-Funktion. Die präoperativ gemessene Ejektionsfraktion lag bei 20%. Er erhielt eine myokardiale Revaskularisierung mittels eines koronaren Vierfach-Bypass. Zudem bestand eine hochgradige Mitralinsuffizienz, die mittels einer Mitralklappenannuloplastie versorgt wurde. Auch er hatte in der Vergangenheit bereits einen Myokardinfarkt erlitten. Patient 4 nahm nur ein Mal an einer Untersuchung teil und schied dann wegen zunehmender Verschlechterung des Allgemeinzustandes aus der Studie aus. Insgesamt konnten 21 echokardiographische Untersuchungen durchgeführt werden. Die präoperativ gemessenen Ejektionsfraktionen lagen zwischen 20 und 30% (Mittelwert 23,75%, Median 22,5%). Klinisch hatten alle vier Patienten eine Dyspnoe-Symptomatik NYHA-Stadium III.

4.2 Echokardiographische Messungen

4.2.1 Konventionelle Echokardiographie

In Tabelle 2 wurden die Mittelwerte \pm Standardabweichung (SD) der Ergebnisse der konventionellen Echokardiographie und des gepulsten Gewebedopplers des Mitralringes zusammengefasst.

4.2.2 Strain-Rate-Imaging

Tabelle 1 zeigt die Mittelwerte \pm SD der Messungen der globalen longitudinalen Funktion des linken Ventrikels, welche mit dem farbkodierten Gewebedoppler (GDE) und dem 2-Dimensionalen Speckle

Tracking (2D-STE) bestimmt wurden. Die Mittelwerte wurden dabei jeweils nur aus den Segmenten erhoben, welche mit beiden Methoden auswertbar waren. Die Mittelwerte der im GDE erhobenen Parameter unterschieden sich teilweise signifikant von denen des 2D-STE. Es zeigten sich Unterschiede zwischen den Werten der Strain Rate (SR) während der Systole (SR_{syst} : GDE: $-0.85 \pm 0.35 \text{ s}^{-1}$ vs. 2D-STE: $-0.67 \pm 0.19 \text{ s}^{-1}$; $p = 0.007$) und der späten Diastole (SR_A : GDE: $0.92 \pm 0.36 \text{ s}^{-1}$ vs. 2D-STE: $0.54 \pm 0.26 \text{ s}^{-1}$; $p < 0.001$), nicht jedoch während der frühen Diastole (SR_E). Auch der Strain (S) zeigte signifikant unterschiedliche Ergebnisse. Es ergaben sich außerdem keine signifikanten Unterschiede bezüglich der gemessenen systolischen (V_{syst} : GDE: $0.59 \pm 1.39 \text{ cm/s}$ vs. 2D-STE: $1.61 \pm 1.17 \text{ cm/s}$) und späten diastolischen Myokardgeschwindigkeiten, während die Mittelwerte der frühe Diastole (V_E : GDE: $-0.19 \pm 1.85 \text{ cm/s}$ vs. 2D-STE: -1.34 ± 0.94 ; $p=0.001$) jedoch erheblich voneinander abwichen.

Tabelle 1: Mittelwert-Vergleich zwischen Parametern des GDE und des 2D-STE.

Parameter	GDE (MW \pm SD)	2D-STE (MW \pm SD)
Displacement (mm)	3.4 ± 2.2	3.6 ± 2.9
S (%)	-11.9 ± 2.6	$-9.9 \pm 3.7^*$
S_{syst} (%)	-9.6 ± 3.2	$-8.0 \pm 4.2^*$
SR_{syst} (s⁻¹)	-0.85 ± 0.35	$-0.67 \pm 0.19^*$
SR_E (s⁻¹)	0.26 ± 0.36	0.29 ± 0.40
SR_A (s⁻¹)	0.92 ± 0.36	$0.54 \pm 0.26^{**}$
V_{syst} (cm/s)	1.59 ± 1.39	1.61 ± 1.17
V_E (cm/s)	-0.19 ± 1.85	$-1.34 \pm 0.94^{**}$
V_A (cm/s)	-2.40 ± 1.58	-2.09 ± 1.14

* = auf dem Niveau $p < 0.05$ signifikant; ** = auf dem Niveau $p < 0.001$ signifikant; S = Strain; SR = Strain Rate; V = Myokardspitzengeschwindigkeit; _E = während der frühe Diastole; _A = während der späten Diastole; _{syst} = während der Systole; _{IVRT} = während der isovolumetrischen Relaxation.

Tabelle 2: Mittelwerte echokardiographisch gemessener Parameter.

Parameter	Mittelwert \pm SD
EF (%)	37 \pm 10
LVED_D (mm)	62 \pm 15
E (cm/s)	97 \pm 41
A (cm/s)	67 \pm 5
E/A	1.65 \pm 1.03
DT (ms)	228 \pm 108
IVRT (ms)	108 \pm 54
Tei	0.55 \pm 0.18
V_P (cm/s)	54 \pm 33
E/V_P	2.1 \pm 0.8
PV_{R-dur}-A_{dur} (ms)	-80 \pm 47
E'_{sept} (cm/s)	3.9 \pm 1.0
E'_{lat} (cm/s)	4.4 \pm 1.9
Av_E'	4.1 \pm 1.3
E/E'_{sept}	26.5 \pm 12.7
E/E'_{lat}	27.7 \pm 19.2
Av_E/E'	27.1 \pm 15.1
S'_{sept} (cm/s)	3.5 \pm 0.9
S'_{lat} (cm/s)	4.2 \pm 1.0
E/(E'_{sept}×S'_{sept})	8.22 \pm 4.39
E/(E'_{lat}×S'_{lat})	8.27 \pm 7.46
Av_E/(E'×S')	8.27 \pm 5.67

EF = Ejektionsfraktion; LVED_D = enddiastolischer Durchmesser des linken Ventrikels; E = frühdiastolische transmitrale Spitzengeschwindigkeit; A = spätdiastolische transmitralen Spitzengeschwindigkeit; DT = Dezelerationszeit der E-Welle; IVRT = isovolumetrische Relaxationszeit; Tei = Tei-Index; V_P = Propagationsgeschwindigkeit des frühdiastolischen transmitralen Einstroms; PV_{R-dur}-A_{dur} = Differenz zwischen Dauer der reversen A-Welle in der Pulmonalvene und der Dauer der transmitralen A-Welle; _{sept} = am septalen Mitralling gemessen; _{lat} = am lateralen Mitralling gemessen; E' = frühdiastolische Geschwindigkeit des Mitralinges; S' = systolische Geschwindigkeit des Mitralinges; Av = gemittelter Wert.

4.3 Hämodynamische Messungen mit dem LVP-1000-Drucksensor

Die Ergebnisse der hämodynamischen Messungen während der Untersuchungen mittels des im linken Ventrikel implantierten LVP-1000-Drucksensors von Transoma Medical sind in Tabelle 3 dargestellt.

Tabelle 3: Hämodynamische Mittelwerte aller Untersuchung .

Parameter	Mittelwert \pm SD
Herzfrequenz (min^{-1})	68 ± 10
LVMDP (mmHg)	15 ± 6
LVEDP (mmHg)	18 ± 7
LVSP (mmHg)	138 ± 17
Tau (ms)	60.5 ± 6.4
dP/dt_{neg} (mmHg/s)	1285 ± 282

LVMDP = linksventrikulärer diastolischer Mitteldruck; LVEDP = enddiastolischer linksventrikulärer Druck; LVSP = systolischer linksventrikulärer Druck; Tau = Zeitkonstante der isovolumetrischen Relaxation; dP/dt_{neg} = maximale Druckabfallsrate.

4.4 Echokardiographische Abschätzung linksventrikulärer Füllungsdrücke

4.4.1 Linksventrikulärer diastolischer Mitteldruck

Zunächst wurde eine Korrelationsanalyse zwischen dem LVMDP echokardiographischen Parameter vorgenommen (Tabelle 4). Hierbei ergaben sich moderate Korrelationen zwischen Doppler-Parametern des Mitraleinflusses und dem LVMDP: E ($r = 0.60$; $p < 0.01$). E/A ($r = 0.56$; $p < 0.01$). DT ($r = -0.68$; $p < 0.01$), IVRT ($r = -0.72$; $p < 0.01$) und Tei-Index (r

= -0.76; $p < 0.01$). Die entsprechenden Streudiagramme sind in Abb. 21 dargestellt. Bei den vom gepulsten Gewebedoppler des Mitralringes abgeleiteten Parametern zeigten sich ebenfalls signifikante Korrelationen zum LVMDP.

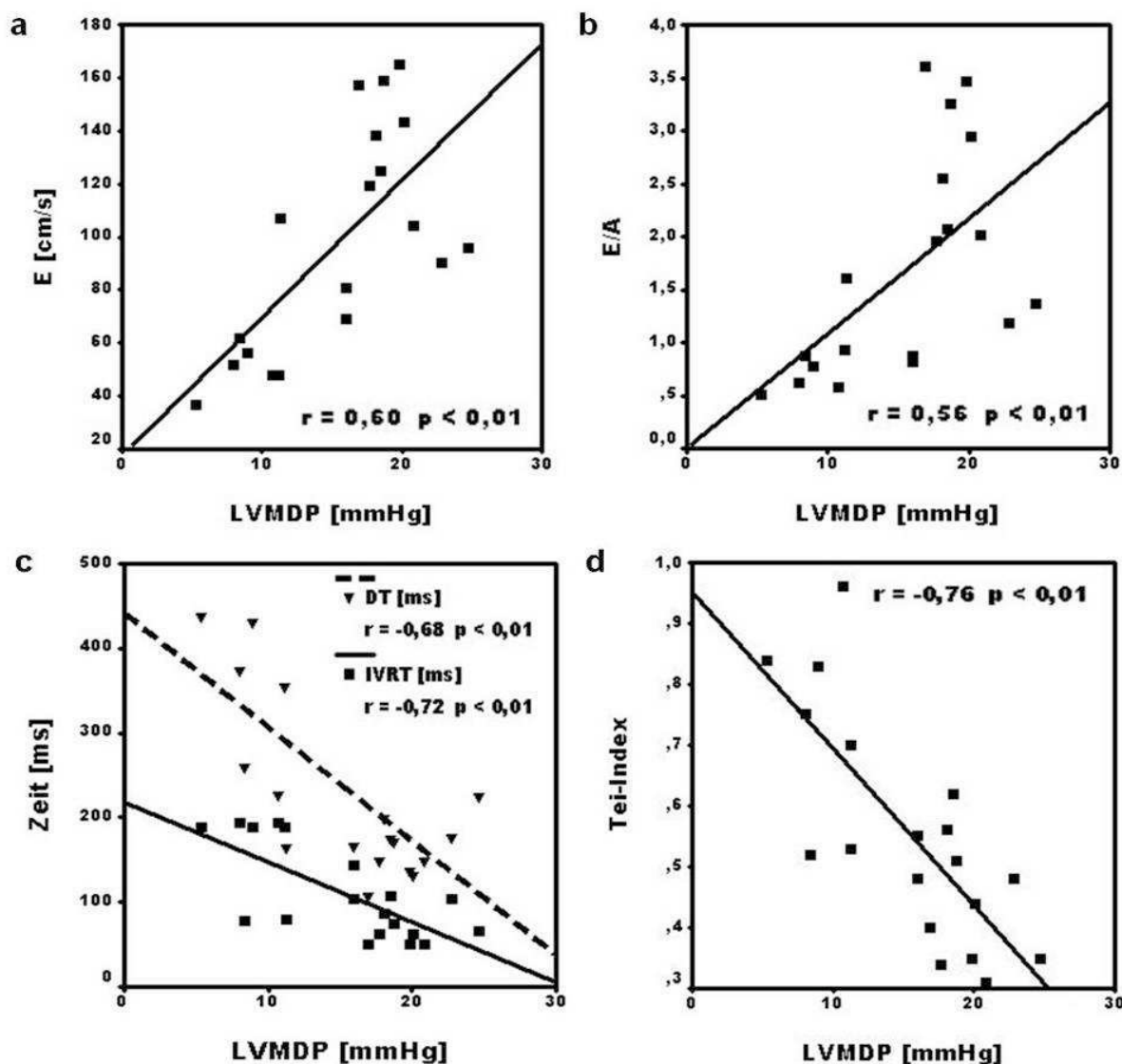


Abb. 21: Korrelation zwischen dem LVMDP und E (a), E/A (b), DT und IVRT (c) sowie dem Tei-Index (d). E = frühdiastolische transmitrale Spitzengeschwindigkeit; A = spätdiastolische transmitralen Spitzengeschwindigkeit; DT = Dezelerationszeit der transmitralen E-Welle; IVRT = isovolumetrische Relaxationszeit; Tei = Tei-Index.

Zwischen dem aus $E/(E'_{\text{sept}} \times S'_{\text{sept}})$ und $E/(E'_{\text{lat}} \times S'_{\text{lat}})$ gemittelte Wert $Av E/(E' \times S')$ und dem LVMDP ergab sich ein linearer Korrelationskoeffizient von 0.66 ($p < 0.01$). Es ergaben sich keine signifikanten Korrelationen zwischen den Parametern E/E'_{sept} und E/E'_{lat} sowie dem LVMDP. Die entsprechenden Streudiagramme sind in Abbildung 22 zu finden.

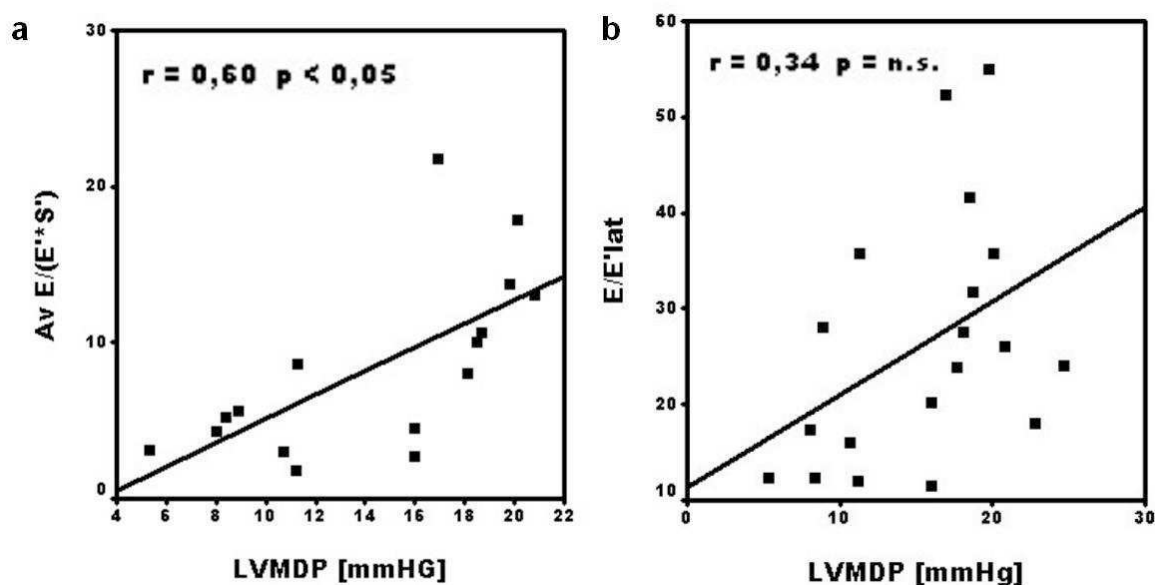


Abb. 22: Korrelationen zwischen LVMDP und $Av E/(E' \times S')$ (a) sowie E/E'_{sept} (b). E = frühdiastolische transmitrale Spitzengeschwindigkeit; E' = frühdiastolische Geschwindigkeit des Mitralringes; S' = systolische Geschwindigkeit des Mitralringes; Av = gemittelter Wert; lat = am lateralen Mitralring gemessen.

Um die Vorhersagekraft der einzelnen Parameter hinsichtlich einer Erhöhung der linksventrikulären Füllungsdrücke zu bestimmen, wurden ROC-Kurven erstellt. Für die Prädiktion eines LVMDP > 12 mmHg hatte E mit einer Fläche unter der Kurve von 0.94 ($p = 0.002$) die höchste Sensitivität und Spezifität. Bei einem Cut-Off-Wert von 75 cm/s konnte E mit einer Sensitivität von 92% und einer Spezifität von 86% einen LVMDP > 12 mmHg vorhersagen. Wählte man für E/A einen Cut-Off-Wert von 1, dann ergab dies eine Sensitivität von 83% und eine Spezifität von 86% für

die Prädiktion eines erhöhten LVMDP (AUC = 0.91; $p = 0.004$) (s. Abb. 23a).

Die Parameter DT, IVRT und der Tei-Index wurden hinsichtlich ihrer Vorhersagekraft eines LVMDP im Normbereich, also < 12 mmHg, untersucht. Dabei zeigte der Tei-Index die größte Genauigkeit mit einer Fläche unter der Kurve von 0.93 ($p = 0.002$). Ein Tei-Index < 0.52 konnte einen LVMDP < 12 mmHg mit einer Sensitivität von 100% und einer Spezifität von 75% vorhersagen. Die Vorhersagekraft der IVRT (AUC = 0.88; $p = 0.007$) und der DT (AUC = 0.87; $p = 0.009$) war jeweils etwas geringer. Bei einer Dauer der IVRT > 76 ms (Sensitivität 100%, Spezifität 58%) und der DT > 226 ms (Sensitivität 86%, Spezifität 92%) ließ sich ein LVMDP im Normbereich vorhersagen (s. Abb. 23b).

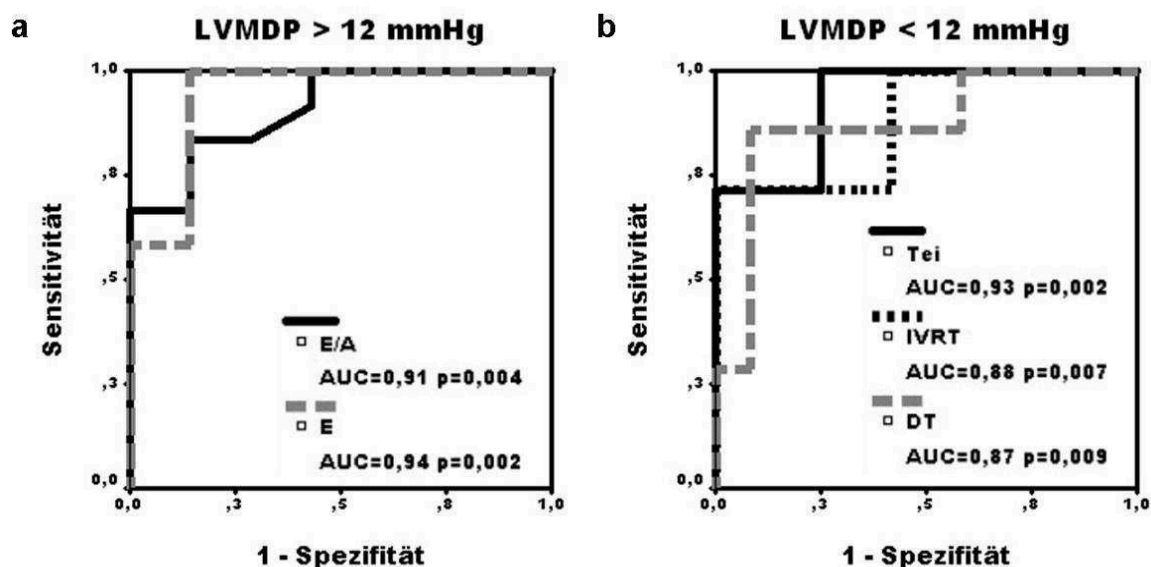


Abb. 23: ROC-Kurven zur Prädiktion eines LVMDP > 12 mmHg (a) bzw. eines LVMDP < 12 mmHg (b). E = frühdiastolische transmitrale Spitzengeschwindigkeit; A = spätdiastolische transmitralen Spitzengeschwindigkeit; DT = Dezelerationszeit der E-Welle; IVRT = isovolumetrische Relaxationszeit; Tei = Tei-Index.

Tabelle 4: Lineare Korrelation zwischen dem LVMDP und echokardiographischen Parametern.

Parameter	LVMDP
E	0.60**
E/A	0.56**
DT	-0.68**
IVRT	-0.72**
V_P	0.41
E/V_P	0.19
Tei	-0.76**
PV_{R-dur}-A_{dur}	0.64*
E/E'_{sept}	0.29
E/E'_{lat}	0.35
Av_E/E'	0.35
E/(E'_{sept}×S'_{sept})	0.51*
E/(E'_{lat}×S'_{lat})	0.57*
Av_E/(E'×S')	0.60*

* = die Korrelation ist auf dem Niveau $p < 0.05$ signifikant; ** = die Korrelation ist auf dem Niveau $p < 0.01$ signifikant; E = frühdiastolische transmitrale Spitzengeschwindigkeit; A = spätdiastolische transmitralen Spitzengeschwindigkeit; DT = Dezelerationszeit der transmitralen E-Welle; IVRT = isovolumetrische Relaxationszeit; Tei = Tei-Index; V_P = Propagationsgeschwindigkeit des frühdiastolischen transmitralen Einstroms; PV_{R-dur}-A_{dur} = Differenz zwischen Dauer der reversen A-Welle im Pulmonalvenenprofil und der Dauer der transmitralen A-Welle; _{sept} = am septalen Mitralring gemessen; _{lat} = am lateralen Mitralring gemessen; E' = frühdiastolische Geschwindigkeit des Mitralringes; S' = systolische Geschwindigkeit des Mitralringes; Av = gemittelter Wert.

Auch der gemittelte Index $E/(E' \times S')$ wies bei einem Cut-Off-Wert von 6.8 (AUC = 0.84; $p = 0.023$) eine Sensitivität von 78% und eine Spezifität von 86% zur Prädiktion einer LVMDP > 12 mmHg auf.

Es erfolgte die Teilung der Untersuchungen in eine Gruppe mit einem LVMDP ≤ 12 mmHg und eine Gruppe mit einem LVMDP > 12 mmHg. Daraufhin wurden die Mittelwerte der nichtinvasiven Parameter verglichen (s. Tab. 5).

Die Mittelwerte der frühen diastolischen Mitraleinstromgeschwindigkeit E und des Index E/A zeigten signifikante höhere Werte, wenn LVMDP erhöht war. Auch die Propagationsgeschwindigkeit V_P wies signifikant höhere Mittelwerte bei einem LVMDP > 12 mmHg auf. Eine Erhöhung des LVMDP führte außerdem zu einer Verringerung der isovolumetrischen Relaxationszeit, der Dezelerationszeit der E-Welle und auch der Tei-Index sank. Keine Unterschiede zwischen den Gruppen wiesen hingegen das Verhältnis E/V_P und das Zeitintervall $PV_{R\text{-}dur}-A_{dur}$ auf.

Bei den Parametern des gepulsten Gewebedopplers hatte die Gruppe mit einem erhöhten LVMDP signifikant höhere Mittelwerte bei den Parametern $E/(E' \times S')$ und dies unabhängig von der Seite des Mitralringes. Auch für das am lateralen Mitralring gemessene Verhältnis E/E'_{lat} galt dies, nicht jedoch für das am septalen Annulus bestimmte Verhältnis.

Tabelle 5: Mittelwertvergleich der echokardiographischen Parameter.

Parameter	Gruppe 1	Gruppe 2
	$\leq 12 \text{ mmHg}$ n = 9	$> 12 \text{ mmHg}$ n = 12
E (cm/s)	59 ± 23	121 ± 33**
E/A	0.84 ± 0.37	2.18 ± 0.99**
DT (ms)	321 ± 105	182 ± 75*
IVRT (ms)	158 ± 55	80 ± 29*
V_P (cm/s)	33 ± 18	68. ± 34*
E/V_P	2.00 ± 0.78	2.11 ± 0.82
Tei	0.73 ± 0.16	0.45 ± 0.10**
PV_{R-dur}-A_{dur} (ms)	-86 ± 38	-66 ± 49
E/E'_{sept}	19.10 ± 9.20	30.64 ± 13.38
E/E'_{lat}	16.30 ± 7.28	34.90 ± 21.50*
E/(E'_{sept}×S'_{sept})	5.27 ± 3.25	9.87 ± 4.35*
E/(E'_{lat}×S'_{lat})	3.74 ± 1.66	12.25 ± 8.45*
Av_E/(E'×S')	4.51 ± 2.25	11.37 ± 6.08*

* = auf dem Niveau $p < 0.05$ signifikant; ** = auf dem Niveau $p < 0.001$ signifikant; E = frühdiastolische transmitrale Spitzengeschwindigkeit; A = spätdiastolische transmitralen Spitzengeschwindigkeit; DT = Dezelerationszeit der transmitralen E-Welle; IVRT = isovolumetrische Relaxationszeit; Tei = Tei-Index; V_P = Propagationsgeschwindigkeit des frühdiastolischen transmitralen Einstroms; PV_{R-dur}-A_{dur} = Differenz zwischen Dauer der reversen A-Welle im Pulmonalvenenprofil und der Dauer der transmitralen A-Welle; _{sept} = am septalen Mitralring gemessen; _{lat} = am lateralen Mitralring gemessen; E' = frühdiastolische Geschwindigkeit des Mitralringes; S' = systolische Geschwindigkeit des Mitralringes; Av = gemittelter Wert.

4.4.2 Linksventrikulärer enddiastolischer Druck

Eine Korrelationsanalyse wurde außerdem zwischen dem linksventrikulären enddiastolischen Druck (LVEDP) und den echokardiographisch gewonnen Parametern durchgeführt (Tabelle 6).

Sie fiel im Vergleich zur Korrelation zwischen dem LVMDP und den verschiedenen nichtinvasiven gemessenen Parametern des Mitral Dopplers niedriger aus: E ($r = 0.48$; $p < 0.05$). E/A ($r = 0.45$; $p < 0.05$), DT ($r = -0.56$; $p < 0.05$), IVRT ($r = -0.58$; $p < 0.05$) und Tei-Index ($r = -0.71$; $p < 0.01$) (s. Abb. 24). Auch zwischen den vom gepulsten Mitralringgewebedoppler abgeleiteten Parametern und dem LVEDP ergaben sich geringere Korrelationskoeffizienten: $Av_E/(E \times S')$ ($r = 0.50$; $p < 0.05$), E/E'_{sept} ($r = 0.16$; $p = n.s.$) und E/E'_{lat} ($r = 0.35$; $p = n.s.$).

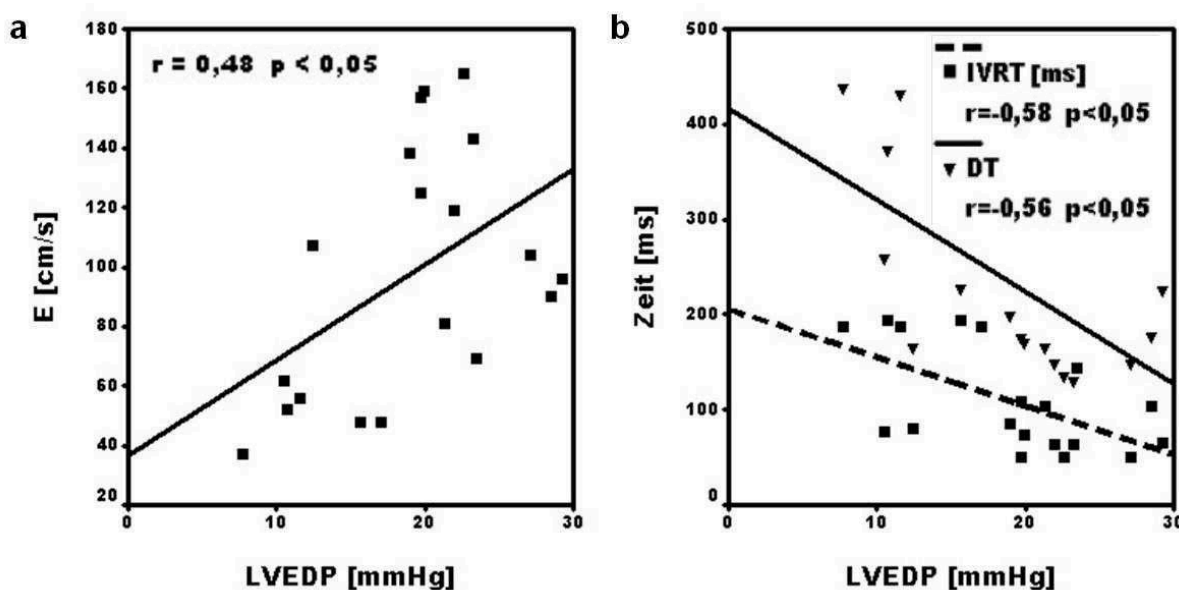


Abb. 24: Korrelation zwischen dem LVEDP und E (a), DT und IVRT (b). E = frühdiastolische transmitrale Spitzengeschwindigkeit; DT = Dezelerationszeit der transmitralen E-Welle; IVRT = isovolumetrische Relaxationszeit.

Tabelle 6: Lineare Korrelation zwischen LVEDP und echokardiographischen Parametern.

Parameter	LVEDP
E	0.48*
E/A	0.45*
DT	-0.56*
IVRT	-0.58*
V_P	0.22
E/V_P	0.28
Tei	-0.71**
PV_{R-dur}-A_{dur}	0.58*
E/E'_{sept}	0.16
E/E'_{lat}	0.35
Av_E/E'	0.35
E/(E'_{sept}×S'_{sept})	0.28
E/(E'_{lat}×S'_{lat})	0.36
Av_E/(E'×S')	0.36

* = die Korrelation ist auf dem Niveau $p < 0.05$ signifikant; ** = die Korrelation ist auf dem Niveau $p < 0.01$ signifikant; E = frühdiastolische transmitrale Spitzengeschwindigkeit; A = spätdiastolische transmitralen Spitzengeschwindigkeit; DT = Dezelerationszeit der transmitralen E-Welle; IVRT = isovolumetrische Relaxationszeit; Tei = Tei-Index; V_P = Propagationsgeschwindigkeit des frühdiastolischen transmitralen Einstroms; PV_{R-dur}-A_{dur} = Differenz zwischen Dauer der reversen A-Welle im Pulmonalvenenprofil und der Dauer der transmitralen A-Welle; _{sept} = am septalen Mitralring gemessen; _{lat} = am lateralen Mitralring gemessen; E' = frühdiastolische Geschwindigkeit des Mitralringes; S' = systolische Geschwindigkeit des Mitralringes; Av = gemittelter Wert.

Es wurden ebenfalls ROC-Kurven zur Bestimmung der Vorhersagekraft der einzelnen Parameter in Bezug auf eine Erhöhung des LVEDP erstellt. Die transmitrale E-Welle konnte bei einem Wert von über 65 cm/s einen

LVEDP > 15 mmHg mit einer Sensitivität von 86% und einer Spezifität von 80% vorhersagen (AUC = 0.81; p = 0.042). Auch E/A (AUC = 0.85; p = 0.023) eignete sich für die Einschätzung des LVEDP. Mit einer Sensitivität von 79% und einer Spezifität von 80% konnte E/A > 0.9 einen LVEDP > 15 mmHg vorhersagen (s. Abb. 25a).

Für die Prädiktion eines erhöhten LVEDP ließen sich auch die Dezelerationszeit (DT) und der Tei-Index heranziehen (s. Abb. 25b). Bei einer Dauer der Dezelerationszeit > 240 ms (Sensitivität 80%, Spezifität 86%) und einem Wert des Tei-Index > 0.73 (Sensitivität 60%, Spezifität 93%) konnte ein LVEDP im Normbereich eingeschätzt werden. Keinen prädiktiven Wert zeigt die IVRT (AUC = 0.25; p = n.s.). Dies galt auch für die Parameter des gepulsten Gewebedopplers des Mitralringes E/E'_{sept} (AUC = 0.63; p = n.s.), E/E'_{lat} (AUC = 0.57; p = n.s.) und Av E/(E'×S') (AUC = 0,66; p = n.s.).

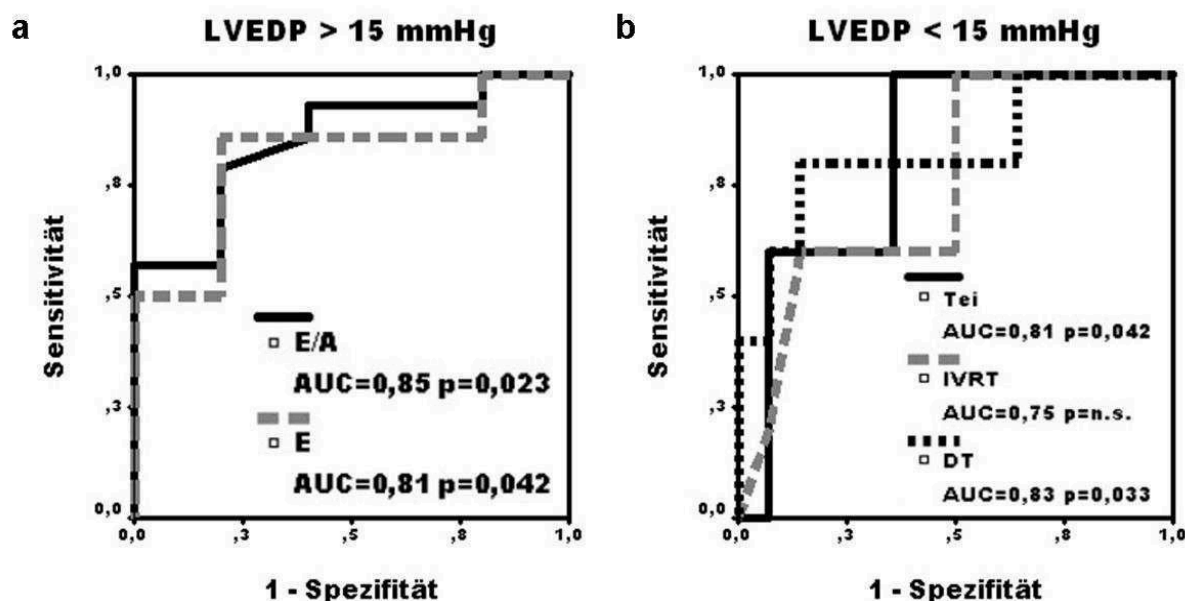


Abb. 25: ROC-Kurven zur Prädiktion eines LVEDP > 15 mmHg (a) bzw. eines LVEDP < 15 mmHg (b). E = frühdiastolische transmitrale Spitzengeschwindigkeit; A = spätdiastolische transmitralen Spitzengeschwindigkeit; DT = Dezelerationszeit der transmitralen E-Welle; IVRT = isovolumetrische Relaxationszeit; Tei = Tei-Index.

4.4.3 Abschätzung linksventrikulärer Füllungsdrücke mittels Strain-Rate-Imaging

Die Korrelationsanalysen zwischen den diastolischen Füllungsdrücken und verschiedenen diastolischen Parametern der globalen longitudinalen Funktion, welche sowohl mittels GDE als auch mittels 2D-STE gemessen wurden, zeigten keine signifikanten Werte.

4.5 Korrelationen zwischen invasiv gemessenen Parametern der Relaxation und echokardiographischen Parametern

4.5.1 Korrelationen zwischen Parametern der Relaxation und der konventionellen Echokardiographie

Es wurde eine Korrelationsanalyse zwischen invasiv bestimmten Werten der Relaxation und Parametern des Mitral Dopplers und des gepulsten Gewebedopplers des Mitralringes durchgeführt (s. Tab. 7).

Die Zeitkonstante der isovolumetrischen Relaxation τ korrelierte gering mit der frühen diastolischen Mitraleinstromgeschwindigkeit E ($r = 0.47$; $p < 0.05$) und E/A ($r = 0.52$; $p < 0.05$) (s. Tab. 7). Die entsprechenden Streudiagramme sind in Abb. 26 zu finden.

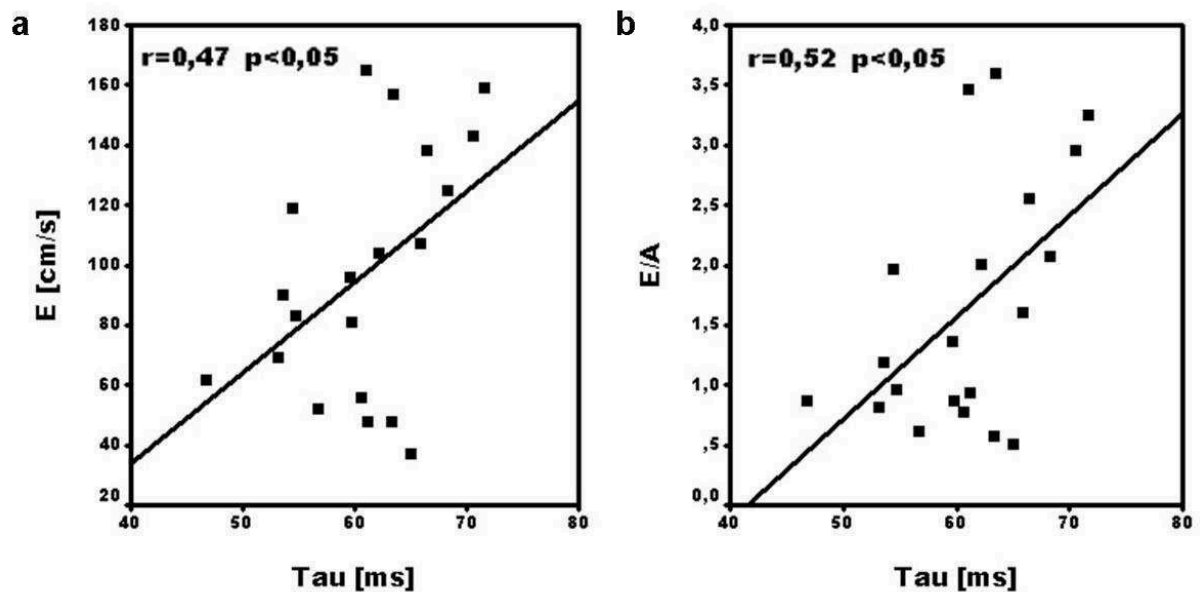


Abb. 26: Korrelation zwischen Tau und E (a) und E/A (b). E = frühdiastolische transmitrale Spitzengeschwindigkeit; A = spätdiastolische transmitralen Spitzengeschwindigkeit.

Das Verhältnis der transmitralen E-Wellen-Geschwindigkeit zur Geschwindigkeit des Mitralinges während der frühen Diastole E/E' korrelierte ebenfalls mit Tau, wenn auch nur sehr schwach (E/E'_{sept} : $r = 0.48$, $p < 0.05$; E/E'_{lat} : $r = 0.45$, $p < 0.05$), ähnlich wie die frühdiastolische Propagationsgeschwindigkeit V_P ($r = 0.53$; $p < 0.05$). Keine Korrelationen zeigten sich zwischen Tau und der IVRT, DT und dem Tei-Index, sowie den vom gepulsten Gewebedoppler des Mitralinges abgeleiteten Parametern $E/(E' \times S')$.

Tabelle 7: Lineare Korrelation zwischen den invasiven Relaxationsparametern Tau und dP/dt_{neg} und echokardiographischen Parametern.

Parameter	Tau	dP/dt_{neg}
E	0.47*	-0.81**
E/A	0.52*	-0.77**
DT	-0.22	0.79**
IVRT	-0.07	0.74**
V_P	0.53*	-0.62**
E/V_P	-0.37	0.01
Tei	0.13	0.56*
E/E'_{sept}	0.48*	-0.71**
E/E'_{lat}	0.45*	-0.57**
Av_E/E'	0.48*	-0.66**
E/(E'_{sept}×S'_{sept})	0.3	-0.76**
E/(E'_{lat}×S'_{lat})	0.46	-0.63**
Av_E/(E'×S')	0.44	-0.73**

* = die Korrelation ist auf dem Niveau $p = 0.05$ signifikant; ** = die Korrelation ist auf dem Niveau $p = 0.01$ signifikant; dP/dt_{neg} = maximale Druckabfallsrate; E = frühdiastolische transmitrale Spitzengeschwindigkeit; A = spätdiastolische transmitralen Spitzengeschwindigkeit; DT = Dezelerationszeit der transmitralen E-Welle; IVRT = isovolumetrische Relaxationszeit; Tei = Tei-Index; V_P = Propagationsgeschwindigkeit des frühdiastolischen transmitralen Einstroms; _{sept} = am septalen Mitralring gemessen; _{lat} = am lateralen Mitralring gemessen; E' = frühdiastolische Geschwindigkeit des Mitralringes; S' = systolische Geschwindigkeit des Mitralringes; Av = gemittelter Wert.

Die maximale Druckabfallsrate dP/dt_{neg} korrelierte moderat bis gut mit den Parametern des Mitraldopplers: E ($r = -0.81$; $p < 0.01$), E/A ($r = -0.77$; $p < 0.01$), DT ($r = 0.79$; $p < 0.01$), IVRT ($r = 0.74$; $p < 0.01$) und V_P ($r = -0.62$; $p > 0.01$) (s. Abb. 27). Bei den Parametern, welche vom gepulsten Gewebedoppler des Mitralringes abgeleitet wurden, korrelierte unter

anderem E/E' unabhängig vom Messort, signifikant negativ mit dP/dt_{neg} ($r = -0.71$; $p < 0.01$ beziehungsweise $r = -0.57$; $p < 0.01$). Auch die Korrelation zwischen dP/dt_{neg} und $E/(E' \times S')$ wies ähnlich Ergebnisse auf ($Av_E/(E' \times S')$: $r = -0.73$; $p < 0.01$ und $E/(E'_{sept} \times S'_{sept})$: $r = -0.76$; $p < 0.01$).

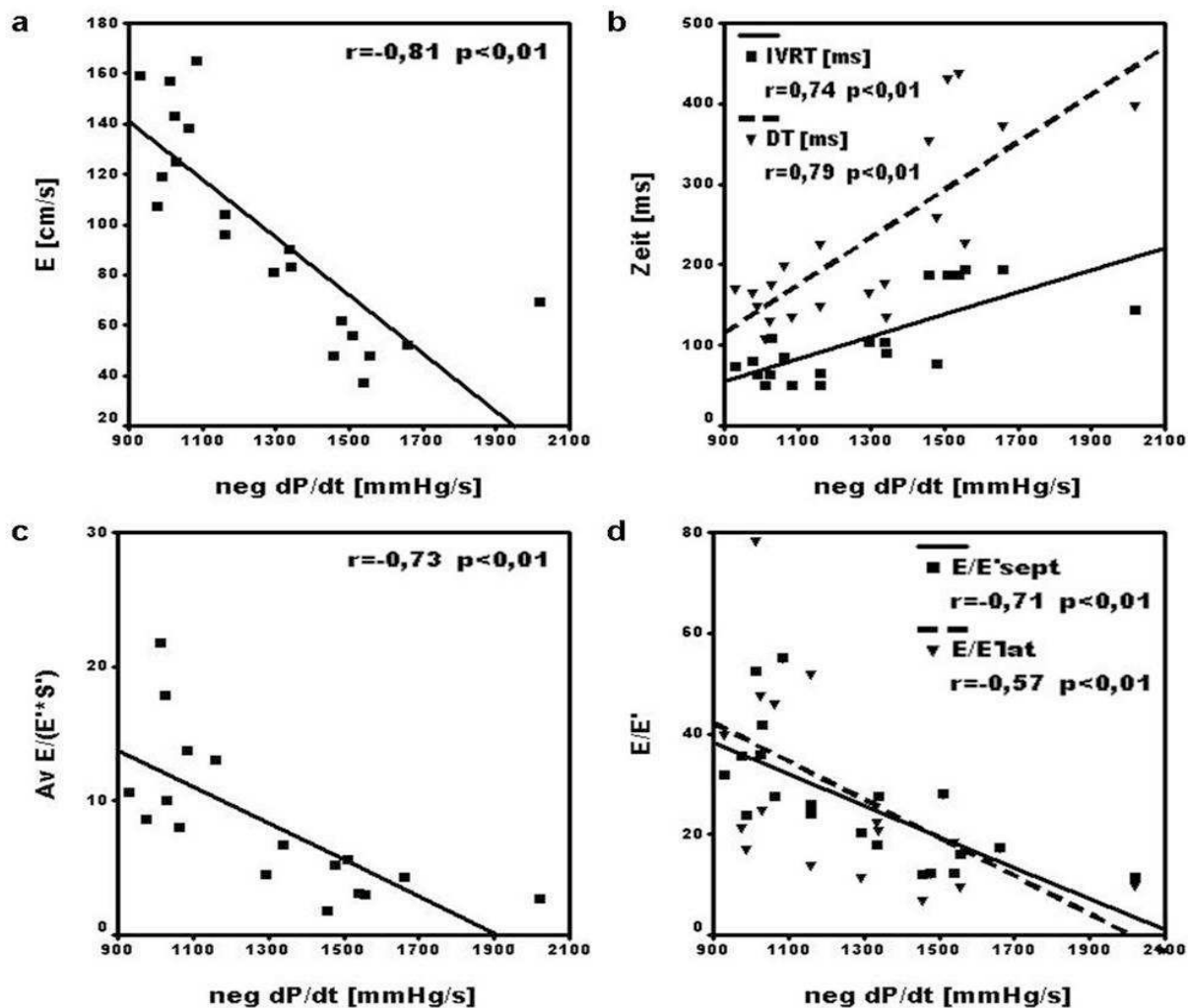


Abb. 27: Korrelationen zwischen der maximalen Druckabfallsrate dP/dt_{neg} und E (a), IVRT und DT (b), $Av\ E/(E' \times S')$ (c) und E/E' (d). E = frühdiastolische transmitrale Spitzengeschwindigkeit; DT = Dezelerationszeit der transmitralen E-Welle; IVRT = isovolumetrische Relaxationszeit; sept = am septalen Mitralring gemessen; lat = am lateralen Mitralring gemessen; E' = frühdiastolische Geschwindigkeit des Mitralringes; S' = systolische Geschwindigkeit des Mitralringes; Av = gemittelter Wert.

4.5.2 Korrelation zwischen Parametern des Strain-Rate-Imaging und Parametern der Relaxation

Es wurde weiterhin eine Korrelationsanalyse zwischen invasiv bestimmten Werten der Relaxation und Parametern der globalen longitudinalen Funktion des linken Ventrikels durchgeführt, welche mittels GDE und 2D-STE bestimmt wurden.

Die Zeitkonstante der isovolumetrischen Relaxation τ (s. Tab. 8) korrelierte schwach mit der durch GDE bestimmten frühdiastolischen Geschwindigkeit V_E ($r = -0.48$; $p < 0.05$). Dies zeigte sich nicht in der Analyse des gleichen Wertes gemessen mit 2D-STE. Dagegen korrelierte der Parameter $E/(V_E \times V_{\text{syst}})$ im 2DS signifikant mit τ ($r = 0.47$; $p < 0.05$), im GDE gemessen jedoch nicht. Abb. 28 zeigt die entsprechenden Streudiagramme. Weitere signifikante Korrelationen zu τ ergaben sich nicht.

Auch die Korrelationen zwischen der maximalen Druckabfallsrate dp/dt_{neg} und den verschiedenen Parametern waren überwiegend sehr schwach (s. Tab. 9).

Nur die ausschließlich mit der GDE-Methode ermittelte SR der isovolumetrischen Relaxation und ihr Verhältnis zur E-Wellen-Geschwindigkeit zeigten ein signifikantes Ergebnis: SR_{IVRT} ($r = 0.55$; $p < 0.01$) und E/SR_{IVRT} ($r = 0.67$; $p < 0.01$) (s. Abb. 29).

Tabelle 8: Lineare Korrelation zwischen Tau und Parametern des GDE und des 2D-STE.

Parameter	GDE	2D-STE
V_E	-0.48*	-0.36
E/V_E	-0.39	-0.31
$E/(V_E \times V_{syst})$	-0.16	0.47*
SR_E	0.00	0.31
E/SR_E	-0.36	0.26
SR_{IVRT}	-0.37	-
E/SR_{IVRT}	0.42	-

* = die Korrelation ist auf dem Niveau $p < 0.05$ signifikant; ** = die Korrelation ist auf dem Niveau $p < 0.01$ signifikant; V_E = globale frühdiastolische Myokardgeschwindigkeit; E = frühdiastolische transmitrale Spitzengeschwindigkeit; V_{syst} = globale systolische Myokardgeschwindigkeit; SR_E = frühdiastolische Strain Rate; SR_{IVRT} = Strain Rate der isovolumetrischen Relaxation.

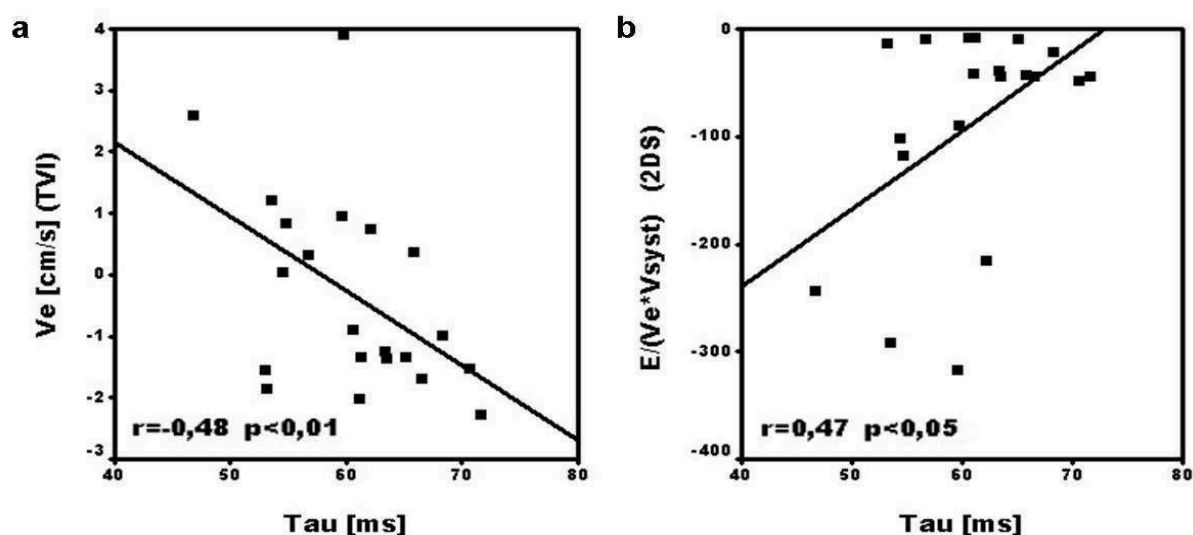


Abb. 28: Korrelation zwischen Tau und V_E (a) bzw. $E/(V_E \times V_{syst})$ (b). V_e = globale frühdiastolische Myokardgeschwindigkeit; E = frühdiastolische transmitrale Spitzengeschwindigkeit; V_{syst} = globale systolische Myokardgeschwindigkeit.

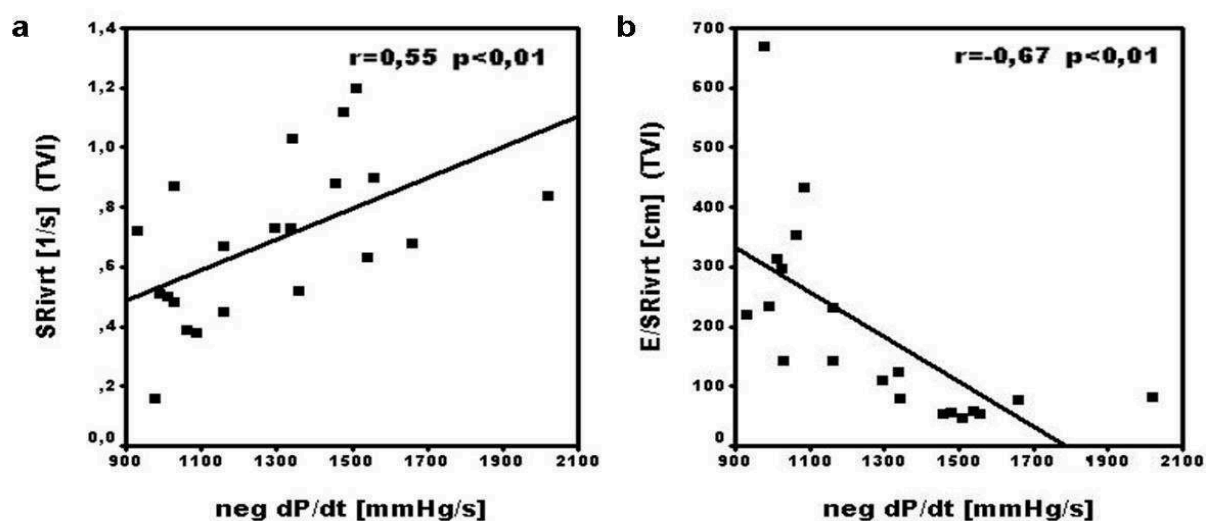


Abb. 29: Korrelation zwischen maximalen Druckabfallsrate dP/dt_{neg} und SR_{IVRT} (a) bzw. E/SR_{IVRT} (b). $neg dP/dt = dP/dt_{neg}$, maximale Druckabfallsrate SR_{IVRT} = Strain Rate der isovolumetrischen Relaxation. E = frühdiastolische transmitrale Spitzengeschwindigkeit.

Tabelle 9: Lineare Korrelation zwischen der maximalen Druckabfallsrate dP/dt_{neg} und Parametern des GDE und des 2D-STE.

Parameter	GDE	2D-STE
V_E	0,05	-0.16
E/V_E	0.06	0.14
SR_E	0.33	0.04
E/SR_E	0.27	-0.02
SR_{IVRT}	0.55**	-
E/SR_{IVRT}	-0.67**	-

* = die Korrelation ist auf dem Niveau $p < 0.05$ signifikant; ** = die Korrelation ist auf dem Niveau $p < 0.01$ signifikant; V_E = globale frühdiastolische Myokardgeschwindigkeit; E = frühdiastolische transmitrale Spitzengeschwindigkeit; V_{syst} = globale systolische Myokardgeschwindigkeit; SR_E = frühdiastolische Strain Rate; SR_{IVRT} = Strain Rate der isovolumetrischen Relaxation.

5. Diskussion

In dieser Studie wurden verschiedene echokardiographische Parameter hinsichtlich ihrer Wertigkeit zur Einschätzung der diastolischen linksventrikulären Füllungsdrücke beziehungsweise der Relaxation bei Patienten mit führender systolischer Herzinsuffizienz untersucht. Als Referenzmethode diente ein Drucksensor, der im Rahmen einer Phase-I-Studie bei Patienten mit geplanter Herzoperation und fortgeschrittener Herzinsuffizienz implantiert wurde.

Ziel war zum einen, die Einschätzung des prädiktiven Wertes echokardiographischer Parameter hinsichtlich der Bestimmung des linksventrikulären diastolischen Mitteldrucks (LVMDP) beziehungsweise des enddiastolischen Druckes (LVEDP) zu bestimmen. Des Weiteren wurde eine nichtinvasive Einschätzung der Relaxationsparameter Tau und der maximalen Druckabfallsrate dp/dt_{neg} vorgenommen.

5.1 Nichtinvasive Bestimmung des linksventrikulären Füllungsdruckes

Im klinischen Alltag spielt die Einschätzung der linksventrikulären Füllungsdrücke zur Therapie bei Patienten mit führender systolischer Herzinsuffizienz eine zentrale Rolle.

Eine invasive Messung der Drücke mittels Swan-Ganz-Katheter erlaubt zwar eine relativ exakte Bestimmung der Füllungsdrücke, ist aber angesichts der damit verbundenen invasiven Prozedur für die breite Masse der Patienten nicht geeignet. Deshalb besteht schon seit geraumer Zeit die Bestrebung, nichtinvasive echokardiographische Parameter zur Abschätzung der Füllungsverhältnisse des linken Ventrikels heranzuziehen.

In dieser Studie zeigte sich, dass die Korrelationen zwischen dem LVMDP und den verschiedenen echokardiographischen Parametern insgesamt etwas höher waren als mit dem LVEDP. Erklärbar ist dies mit dem Zeitpunkt, zu dem der überwiegende Teil der Parameter gemessen werden. Außer dem Verhältnis E/A und der Zeitdifferenz zwischen der Dauer der retrograden Welle während der Vorhofkontraktion und der Dauer der transmitralen A-Welle ($PV_{R-dur}-A_{dur}$) werden alle Parameter frühdiastolisch beziehungsweise in der isovolumetrischen Relaxation abgeleitet. Der LVEDP wird hingegen am Ende der Diastole bestimmt und somit besteht eine zeitliche Differenz zwischen den Messmethoden. Durch die Mittelung des LVMDP aus Druckwerten zwischen Beginn und Ende der ventrikulären Füllung, spiegelt dieser eher einen Durchschnitt der Druckverhältnisse zwischen linkem Vorhof (LA) und linkem Ventrikel (LV) wider.

5.1.1 Transmitrales Flussprofil

Die diagnostische Basis bei der echokardiographischen Einschätzung der linksventrikulären Füllungsdrücke bildet das mittels gepulstem Doppler abgeleitete transmitrale Flussprofil. Zum Zeitpunkt der Diastole können dort verschiedene Parameter gemessen werden, welche sich in der untersuchten Patientengruppe als zuverlässig erwiesen. Sowohl die Geschwindigkeit der frühen transmitralen E-Welle (E) ($r = 0.60$; $p < 0.01$), das Verhältnis E/A ($r = 0.56$; $p < 0.01$) als auch die Dezelerationszeit der transmitralen E-Welle (DT) ($r = -0.68$; $p < 0.01$) korrelierten mäßig mit dem LVMDP und eigneten sich für die Einschätzung des linksventrikulären Füllungsdruckes. In den aktuellen Leitlinien der europäischen und amerikanischen Fachgesellschaften für Echokardiographie zur Bewertung der diastolischen linksventrikulären Funktion (Nagueh et al. 2009) wird angeführt, dass bei Patienten mit führender systolischer Herzinsuffizienz ($EF < 50\%$) die Parameter E

beziehungsweise E/A geeignet sind den diastolischen Füllungsdruck abzuschätzen. Hier behalten diese Werte im Gegensatz zu Patienten mit isolierter diastolischer Herzinsuffizienz ($EF > 50\%$) weiterhin ihre Bedeutung. Hintergrund hierbei sind möglicherweise unterschiedliche Effekte, welche bei Patienten mit systolischer Herzinsuffizienz auf die Relaxation des Herzmuskels wirken (Tschöpe und Paulus 2009). Die Geschwindigkeit des transmitralen Einstroms wird vorwiegend durch die Höhe des bestehenden linksatrialen Druckes beeinflusst. Daher ist in dieser Gruppe von Patienten ein Rückschluss von E auf die Höhe des Füllungsdruckes möglich.

Dass die Zusammenhänge eher schwach ausfallen, ist unter anderem darauf zurückzuführen, dass bei den Patienten durchweg leichte Mitralregurgitationen festgestellt wurden. Mitralregurgitationen schränken nachweislich die Genauigkeit der Vorhersagekraft der E-Welle beziehungsweise des E/A-Verhältnisse hinsichtlich LVEDP ein (Rossi et al. 2001). So liegt zum Beispiel der optimale Cut-Off-Wert von E für die Vorhersage eines erhöhten LVMDP in dieser Stichprobe mit 75 cm/s etwas höher als der von Nagueh und Kollegen (Nagueh et al. 2009) angegebene Wert von 50 cm/s, was auch durch die Mitralinsuffizienz bedingt sein könnte. Insgesamt sind Parameter wie E/A, IVRT und die Dauer des pulmonalvenösen Rückstroms PV_{Adur} trotzdem nützlich zur Einschätzung der Füllungsdrücke (Diwan et al. 2005).

Weitere Werte, die gemessen wurden, waren das diastolische Zeitintervall der isovolumetrischen Relaxation (IVRT) und der davon abgeleitet Tei-Index. Ein steigender linksventrikulärer Füllungsdruck geht einher mit einer kürzeren IVRT. Der erhöhte Druck im linken Vorhof führt zu einer früheren Öffnung der Mitralklappen und damit verringert sich das IVRT-Intervall (Nagueh et al. 2009). Der in der vorliegenden Studie bestimmte Cut-Off-Wert von 76 ms hatte eine Sensitivität von 100% und eine Spezifität von 58% für einen LVMDP > 12 mmHg. Der von Tei (Tei et al. 1995) entwickelte Tei-Index, auch Myocardial Performing Index genannt, korrelierte signifikant negativ mit dem LVMDP ($r = -0.76$; $p < 0.01$). Dieser

Zusammenhang wurde noch stärker bei den Untersuchungen mit einer $EF > 30\%$ ($r = -0.85$; $p < 0.01$). Auch eine signifikant negative Korrelation zwischen dem Tei-Index und dem LVEDP konnte festgestellt werden ($r = -0.71$; $p < 0.01$). Es gibt bisher wenige Untersuchungen bezüglich der Wertigkeit des Tei-Index hinsichtlich der Evaluation der diastolischen Füllungsdrücke des linken Ventrikels. Bruch und Kollegen (Bruch et al. 2000) konnten einen positiven Zusammenhang des Tei-Index zum LVEDP bei Patienten mit Herzinsuffizienz zeigen. Dieser steht im Gegensatz zu den Ergebnissen der vorliegenden Studie. Allerdings gibt es einige Unterschiede, welche zu diesen diskrepanten Ergebnissen geführt haben könnten. Bruch und Kollegen untersuchten die Patienten nicht simultan zur invasiven linksventrikulären Druckmessung. Es wurden außerdem sowohl Patienten mit systolischer als auch rein diastolischer Herzinsuffizienz inkludiert, welche einen erhöhten LVEDP-Wert aufwiesen. Diese Patientengruppe wurde mit einer Kontrollgruppe verglichen, in der keine Symptome der Herzinsuffizienz auftraten und der LVEDP im Normbereich lag. Auffällig war, dass sich die isovolumetrische Kontraktionszeit (IVCT) und die IVRT zwischen den beiden Gruppen nicht signifikant unterschieden, wohl aber die Ejektionszeit (ET). Diese war bei den Patienten mit Herzinsuffizienz signifikant verkürzt. Der nach der Formel $(IVCT + IVRT)/ET$ berechnete Tei-Index erhöht sich in der Herzinsuffizienz-Gruppe also vorrangig durch Verkürzung der Ejektionszeit. Außerdem ergab sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen der IVRT und dem Füllungsdruck, wohingegen in der vorliegenden Studie ein starker negativer Zusammenhang auftrat. Dieser beeinflusst maßgeblich die Höhe des Tei-Index, welcher sich mit zunehmender Erhöhung des Füllungsdruckes verringert. Weitere Untersuchung zur Wertigkeit des Tei-Index sollten in Anbetracht der unterschiedlichen Ergebnisse der beiden Studien angestrebt werden. Dabei wäre es möglicherweise sinnvoll, eine weitere Unterteilung der Patientengruppen in diastolische und systolische Herzinsuffizienz vorzunehmen.

5.1.2 Farb-M-Mode-Doppler

Ein weiterer Index, der auch bei Patienten mit eingeschränkter EF zur Einschätzung der linksventrikulären Füllung dienen soll, ist die Propagationsgeschwindigkeit des transmitralen frühdiastolischen Einfluss V_P (Garcia et al. 1997, Rivas-Gotz et al. 2003a).

In den oben genannten Leitlinien (Nagueh et al. 2009) wird argumentiert, dass E/V_P nur bei inkonklusiven Ergebnissen anderer Parameter in die Einschätzung der diastolischen Funktion und der Füllungsdrücke einbezogen werden sollte. Ein Wert ≥ 2.5 würde einen pulmonalen Verschlussdruck (PCWP) < 15 mmHg relativ genau vorhersagen. Bei den in der aktuellen Studie untersuchten Patienten ergab sich nur eine schwache Korrelation zwischen E/V_P und LVMDP ($r = 0.19$; $p = \text{n.s.}$). Dies lässt sich ebenfalls auf den möglichen Einfluss der Mitralregurgitationen auf die Höhe der E-Welle und damit auf das Verhältnis E/V_P zurückführen.

5.1.3 Gepulster Gewebedoppler des Mitralringes

In dem Bestreben, weitere nichtinvasive Möglichkeiten zur Bestimmung der diastolischen Funktion zu entwickeln, konzentrierte man sich seit Ende der neunziger Jahre auf die Technik des Gewebedopplers. Mit Hilfe des gepulsten Gewebedopplers war es möglich, die Geschwindigkeiten des Mitralringes zu messen und somit einen Eindruck der longitudinalen Bewegung des linken Ventrikels zu erhalten (Sohn et al. 1997, Nagueh et al. 1997). Die Spitzengeschwindigkeit der frühdiastolischen Bewegung (E') würde dabei, so die Hoffnung, weniger durch Vor- und Nachlast beeinflusst werden, sondern vielmehr die Relaxationsfähigkeit des Ventrikels widerspiegeln (Ommen et al. 2000, Oki et al. 1997). Da die transmitrale E-Wellen-Geschwindigkeit sowohl durch die Relaxation als

auch die Vorlast beeinflusst wird, sollte durch Bildung des Verhältnis E/E' ein Parameter entwickelt werden, welcher den linksventrikulären Füllungsdruck verlässlich einschätzen kann. In einem breiten Spektrum klinischer Bedingungen erwies sich dieser Parameter bisher als starker Prädiktor der diastolischen Füllungsdrücke, so zum Beispiel bei Patienten mit diastolischer Herzinsuffizienz (Ommen et al. 2000, Kasner et al. 2010, Kasner et al. 2007), Sinustachykardie (Nagueh et al. 1998), hypertropher Kardiomyopathie (Nagueh et al. 1999), Mitralinsuffizienz (Agricola et al. 2005) aber auch nach Herztransplantation (Sundereswaran et al. 1998). Ommen und Kollegen (Ommen et al. 2000) untersuchten zudem eine Subgruppe von 36 Patienten mit einer $EF < 50\%$ und dabei ergab sich eine Korrelation zwischen E/E'_{sept} und LVMDP von $r = 0.60$. Die Subgruppe mit der diastolischen Herzinsuffizienz wies für diese Parameter nur eine Korrelation von $r = 0.47$ auf. Weit weniger stark und nicht signifikant war der beobachtete Zusammenhang zwischen dem Verhältnis E/E' und den Füllungsdrücken in der vorliegenden Studie: E/E'_{sept} und LVMDP ($r = 0.29$) beziehungsweise E/E'_{lat} und LVMDP ($r = 0.35$). Auch die von Mullens (Mullens et al. 2009) kürzlich veröffentlichte Studie konnte den Zusammenhang zwischen E/E' und den linksventrikulären Füllungsdrücken bei Patienten mit schwerer dekompensierter Herzinsuffizienz nur schwach nachweisen. Als Surrogatparameter für die linksventrikuläre Füllung wurde hier der PCWP verwendet und es ergab sich hier eine Korrelation von $r = 0.18$ zu einem aus E/E'_{sept} und E/E'_{lat} gemitteltem E/E' . Die Bildung eines Mittelwertes aus E/E'_{sept} und E/E'_{lat} wird von verschiedenen Autoren als sinnvoll angesehen. Insbesondere soll dies gelten, wenn eine regionale Wandbewegungsstörung besteht, die das Ergebnis einer Seite des Mitralringes beeinflusst (Rivas-Gotz et al. 2003a). In der Analyse der vorliegenden Studie ließ sich dies nicht reproduzieren. Dass sich sowohl in der vorliegenden Studie als auch bei Mullens (Mullens et al. 2009) der prädiktive Wert von E/E' zur Einschätzung der Höhe der Füllungsdrücke so schwach darstellt, könnte verschiedene Ursachen haben. Die Mitralregurgitationen der untersuchten Patienten erhöhen die

E und verändern so das E/E'-Verhältnis. Außerdem könnten die Mitralannuloplastien der Patienten 2 und 4 einen Einfluss auf die Mitralringbewegung haben. D'Souza und Kollegen (D'Souza et al. 2005) konnten zudem an Patienten mit abnormaler Septumbewegung zeigen, dass auch hier E/E' nur schwach mit dem PCWP korreliert. Abnormale Septumbewegungen treten unter anderem bei Patienten nach operativen Eingriffen am Herzen auf (Feneley et al. 1987) sowie nach Anlage von koronaren Bypässen (Vignola et al. 1979). Weitere Ursachen können ein Linksschenkelblock und ein rechtsventrikulärer Schrittmacher sein (Grines et al. 1989, Little et al. 1982). Diese bewirken eine gestörte myokardiale Aktivierung und Kontraktion. Ein weiterer Faktor, der die Verlässlichkeit von E/E' einschränken könnte, ist die Geometrie der Ventrikel in der untersuchten Patientengruppe, welche sich teilweise dilatiert darstellte. Dies hat Effekte auf den Anschallwinkel und damit auf die Höhe der Mitralringgeschwindigkeiten, welche dann über- oder unterschätzt werden können und das Verhältnis E/E' ebenfalls beeinflussen.

In den letzten Jahren wurden verschiedene weitere Parameter entwickelt, um optimale Ergebnisse in der Bestimmung des diastolischen Füllungsdrucks zu erzielen. Durch Einbeziehung der systolischen Mitralringgeschwindigkeit S' in den Index E/E' versuchten Mornos und Kollegen (Mornos et al. 2009) die angesprochene Unzulänglichkeiten von E/E' auszugleichen. Unabhängig von der EF ergaben sich bei dem Index $E/(E' \times S')$ gute Korrelationen zum LVEDP. Vor allem im Bereich von E/E' zwischen 8 und 15, der sogenannten Grauzone für die Bestimmung des LVEDP, war das aus $E/(E'_{\text{sept}} \times S'_{\text{sept}})$ und $E/(E'_{\text{lat}} \times S'_{\text{lat}})$ gemittelte $Av E/(E' \times S')$ sehr gut geeignet ($r = 0.67$; $p < 0.0001$; $AUC = 0.83$). Außerdem bestätigte sich der Wert dieses Parameters ebenfalls bei Patienten mit regionalen Wandbewegungsstörungen. Die Ergebnisse, die für diesen Index in der vorliegenden Studie zu beobachten waren, zeigen ähnliche Tendenzen. Allerdings waren die Zusammenhänge zwischen den einzelnen Werten und dem LVMDP stärker ausgeprägt als bei dem LVEDP. Auch war

die Stärke der Zusammenhänge insgesamt etwas schwächer. Der gemittelte Index $Av E/(E' \times S')$ zeigte die stärkste Korrelation zum LVMDP ($r = 0.60$; $p < 0.05$), gefolgt von $E/(E'_{lat} \times S'_{lat})$ ($r = 0.57$; $p < 0.05$). Bei einem Cut-Off-Wert von 6.8 konnte $Av E/(E' \times S')$ einen LVMDP > 12 mmHg mit einer Sensitivität von 78% und einer Spezifität von 86% bestimmen. Dieser Cut-Off-Wert liegt deutlich über dem von Mornos (Mornos et al. 2009) angegebenen Wert von 1.6. Das könnte daran liegen, dass Mornos Patienten mit Mitralregurgitationen ausschlossen hat. Außerdem wurde S' jeweils während der isovolumetrischen Kontraktion gemessen, während die vorliegende Studie S' während der Austreibungsphase maß und damit etwas geringere Werte erhielt. Alles in allem ist dieser Parameter zumindest durchaus viel versprechend. Weitere Untersuchungen sind in dieser Hinsicht unbedingt wünschenswert.

5.1.4 Strain-Rate-Imaging

In der Patientengruppe dieser Studie gab es in den Korrelationsanalysen keine signifikanten Ergebnisse in Bezug auf die diastolischen Füllungsdrücke. Weder frühdiastolische globale Gewebegeschwindigkeiten noch globale Strain-Rate-Werte korrelierten mit dem LVEDP oder dem LVMDP.

Dieses Ergebnis steht im Gegensatz zu anderen aktuellen Studien. Wang und Kollegen (Wang et al. 2007) konnten sowohl im Tierexperiment als auch in einer Patientengruppe, einerseits mit eingeschränkter und andererseits mit erhaltener systolischer Funktion zeigen, dass die globale Strain Rate während der isovolumetrischen Relaxation (SR_{IVRT}) und ihr Verhältnis zur frühdiastolischen transmitralen E-Welle (E/SR_{IVRT}) mit invasiven Parametern der diastolischen Funktion korrelierten. E/SR_{IVRT} war im Patientenkollektiv am besten geeignet, einen erhöhten PCWP vorauszusagen, besser noch als E/E' . Ten Brinke und Kollegen (Ten

Brinke et al. 2010) sowie Kasner (Kasner et al. 2010) erzielten ähnlich Ergebnisse.

Die globale longitudinale Strain Rate (SR) und der globale Strain (S) zum Zeitpunkt des Maximums des frühdiastolischen transmitralen Einstroms SR_E und S_E waren ebenfalls Gegenstand aktuellerer Untersuchungen (Dokainish et al. 2008). Sie wiesen vielversprechende Ergebnisse hinsichtlich der Prädiktion erhöhter linksventrikulärer Füllungsdrücke auf, konnten jedoch ebenfalls in vorliegender Studie nicht bestätigt werden. Kimura (Kimura et al. 2011) verglich an Patienten mit dekompensierter Herzinsuffizienz die Wertigkeit von E/E' und E/SR_E beziehungsweise E/V_E zur Prädiktion des PCWP und konnte für diese Gruppe eine Überlegenheit der mittels 2-Dimensionalem Speckle Tracking (2D-STE) an bestimmten Parameter zeigen.

Möglicherweise ist in einem Patientengut mit ausgeprägter ischämischer Schädigung des Myokards wie in der vorliegenden Studie die Störanfälligkeit der globalen longitudinalen Funktion zu groß. Durch Narben geschädigtes Myokard kontrahiert und relaxiert nicht aktiv und wird eher passiv durch das umliegende, noch intakte Gewebe bewegt (Roes et al. 2009). Der Einfluss solcher geschädigter Bereiche auf die globale Funktion ist nicht abschätzbar. Wang und Kollegen (Wang et al. 2007) inkludierten in ihre Studie Patienten mit ischämischer Komponente. Die Patientengruppen der Studie von Ten Brinke und Kollegen (Ten Brinke et al. 2010) beinhaltete ebenfalls ähnlich wie in vorliegender Studie Patienten mit aortokoronaren Bypassoperationen. Sie verwendeten zur Messung von SR_{IVRT} 2D-STE. In der vorliegenden Studie wurde ein Programm verwendet, welches die Bestimmung dieses Parameters mittels 2D-STE nicht zuließ und der Parameter wurde ausschließlich über den farbkodierten Gewebedoppler (GDE) bestimmt. Daraus ergeben sich möglicherweise die widersprüchlichen Ergebnisse.

Die Mittelwerte der im farbkodierten Gewebedoppler erhobenen Parameter unterschieden sich teilweise signifikant von denen des 2-Dimensionalen Speckle Trackings (s. Tab. 1). Demnach sind die Methoden nur

eingeschränkt miteinander zu vergleichen, wie sich bereits in anderen Untersuchungen hinsichtlich der messbaren Gewebegeschwindigkeiten andeutete (Ng et al. 2008). Dies hängt vor allem mit dem Anschallwinkel zusammen. In der dopplerbasierten Technik beeinflusst dieser wesentlich die gemessene Geschwindigkeit. Bei dilatierten, abgerundeten Ventrikeln ist eine korrekte Messung dann gegebenenfalls nicht möglich (Kimura et al. 2011). Die Technik des 2D-STE ist unabhängig vom Anschallwinkel (Perk et al. 2007) anwendbar.

5.2 Einschätzung der Relaxationsfähigkeit des linken Ventrikels mittels konventioneller Echokardiographie und Verfahren des Strain-Rate-Imaging

Neben der Bestimmung der diastolischen Füllungsdrücke ist ein weiterer wichtiger Aspekt der Einschätzung der globalen diastolischen Funktion des linken Ventrikels die Messung seiner Relaxationsfähigkeit. Als invasive Surrogatparameter der Relaxation wurden in dieser Studie die Zeitkonstante der isovolumetrischen Relaxation τ (Weiss et al. 1976) und die maximale Druckabfallsrate dp/dt_{neg} verwendet. τ gilt allgemein als Gold-Standard-Parameter zur Bestimmung der Relaxationsrate während der isovolumetrischen Relaxation des linken Ventrikels. Er stellt die Messung der Rate der globalen ventrikulären Relaxationsfähigkeit dar. dp/dt_{neg} hingegen wird als Absolutwert zu einem bestimmten Zeitpunkt der isovolumetrischen Relaxation verwendet. Die Bestimmung dieser Parameter ist für die klinische Praxis relativ umständlich und invasiv. Deshalb ist auch dieser Aspekt der diastolischen Funktion von großem Interesse für die nichtinvasive Bestimmung mittels der Echokardiographie.

Der Fokus wurde in der vorliegenden Studie zum einen auf die konventionellen echokardiographischen Parameter gelegt und zusätzlich

um die Evaluation der Wertigkeit der Verfahren des Myokarddopplers erweitert.

5.2.1 Konventionelles Echo

Die Dauer der isovolumetrischen Relaxation IVRT kann mit Hilfe der Echokardiographie sehr einfach gemessen werden und bietet sich daher in der Routinediagnostik an. Theoretische Überlegung führen zu der Annahme, dass die IVRT bei einem Anstieg ihrer Zeitkonstante τ verlängert und bei einer kürzeren Zeitkonstante verkürzt wird. Dies konnte in einem Tierexperiment mit hypertensiven Ratten nachgewiesen werden (Slama et al. 2005). Außerdem erscheint es sinnvoll, dass bei einer hohen Druckabfallsrate, also einer Situation, in der der Druck während der Relaxation schnell abnimmt, die IVRT kürzer wird. Diese theoretischen Überlegungen bestätigen sich zumindest in der vorliegenden Studie nicht. Zwischen τ und der IVRT gibt es keinen nachweisbaren Zusammenhang und der Korrelationskoeffizient zwischen dP/dt_{neg} und IVRT ist bei der IVRT ist zwar signifikant ($r = 0.74$; $p < 0.01$) aber positiv, statt wie zu erwarten negativ, so auch bei DT. Tei und Kollegen (Tei et al. 1997) wiederum konnten in einer klinischen Studie den angenommenen Zusammenhang zeigen. Bei einer Untersuchung von 34 Patienten mit ischämischen Herzerkrankungen oder dilatativen Kardiomyopathien ergaben sich folgende Korrelationen: τ und IVRT ($r = 0.49$; $p < 0.01$) und dP/dt_{neg} und IVRT ($r = -0.64$; $p < 0.01$). Die Patientengruppen der beiden Studien sind in etwa vergleichbar, auch wenn bei Tei die systolische Funktion der Patienten mit ischämischer Herzerkrankung etwas besser war. Es wurden allerdings von den Autoren keine Angaben zur Höhe der linksventrikulären Füllungsdrücke der Patienten gemacht. Es ist somit unklar, inwiefern die isovolumetrischen Relaxationszeiten durch die Höhe der linksatrialen Vorlast beeinflusst werden. Der linksatriale Druck steigt mit Zunahme der linksventrikulären diastolischen Drücke ebenfalls an und bewirkt dadurch einen früheren Schluss der Mitralklappe und damit eine Verkürzung der IVRT (Nagueh et

al. 2009). Diese starke Abhängigkeit der IVRT von Vor- und Nachlast könnte zumindest in der aktuellen Studie die Stärke des Zusammenhangs zwischen der IVRT und den invasiven Relaxationsparametern so beeinflusst haben, dass sich kein Zusammenhang nachweisen ließ. Ähnliches konnte auch in tierexperimentellen Studien gezeigt werden (Myreng und Smiseth 1990). Diese Beobachtung setzte sich auch im von der IVRT abgeleiteten Tei-Index fort, welcher im Gegensatz zu den Ergebnissen von Tei (Tei et al. 1997) in der vorliegenden Studie keine signifikante Korrelation zu τ aufwies und mit dP/dt_{neg} positiv statt negativ korrelierte. Zu bedenken ist, dass der Tei-Index sowohl von der diastolischen als auch der systolischen Funktion abhängig ist und somit durch die bei den Patienten vorhandene systolische Dysfunktion beeinflusst wurde. Der von Tei et al. postulierte Wert der IVRT und des Tei-Index zur Einschätzung der linksventrikulären Funktion lässt sich in dieser Patientenpopulation hinsichtlich der Relaxationsfähigkeit also nicht belegen. Zu groß ist möglicherweise der Einfluss verschiedener Faktoren, wie z.B. der linksventrikuläre Füllungsdruck, Herzfrequenz und systolische Funktion auf die Höhe dieser Parameter.

Eine mäßige Korrelation zeigte sich auch zwischen τ und V_p ($r = 0.58$, $p < 0,05$). Dies deckt sich mit den Ergebnissen von Garcia und Kollegen (Garcia et al. 2000).

Der prädiktive Wert von E' zur Bestimmung der Füllungsdrücke erwies sich in der vorliegenden Studie als eher gering. Die Bedeutung dieses viel untersuchten Parameters hinsichtlich der Einschätzung der Relaxation wurde ebenfalls genauer betrachtet. Seine Korrelation zum invasiven Parameter τ bewegte sich auf einem nicht signifikantem Niveau (E'_{sept} und τ : $r = -0.30$, $p = n.s.$; E'_{lat} und τ : $r = -0.33$, $p = n.s.$). Sowohl in tierexperimentellen Studien (Firstenberg et al. 2001, Nagueh et al. 2001) als auch in Untersuchungen an Patienten (Sohn et al. 1997, Oki et al. 1997, Ommen et al. 2000) konnte bereits in früheren Studien ein Zusammenhang zwischen τ und der frühdiastolischen Geschwindigkeit des Mitralringes E' gezeigt werden. Sinkt die Relaxationsfähigkeit des

linken Ventrikels, sinkt E' . Sowohl Firstenberg (Firstenberg et al. 2001), als auch Nagueh und Kollegen (Nagueh et al. 2001) konnten außerdem zeigen, dass E' vom Füllungsdruck, also der Vorlast, abhängig ist. Mit steigendem linksatrialen Druck, z.B. durch Volumenbelastung, steigt auch E' und durch eine akute Vorlastsenkung, durch Firstenberg und Kollegen mittels einer kavalen Okklusion simuliert, sinkt E' . Dies geschieht zudem in signifikant niedrigerem Ausmaß, wenn die Relaxationsfähigkeit eingeschränkt wird, z.B. experimentell durch Gabe von Esmolol, welches die Zeitkonstante τ verlängert (Firstenberg et al. 2001). Dies ist möglicherweise Ausdruck der eingeschränkten Anpassungsfähigkeit des funktionsgestörten Ventrikels.

Eine gestörte Relaxationsfähigkeit des linken Ventrikels führt zusätzlich zu einer zeitlichen Verzögerung des Auftretens von E' (Hasegawa et al. 2003). Dies mag eine weitere mögliche Erklärung für die sinkende Vorlastabhängigkeit von E' mit zunehmender diastolischer Dysfunktion sein. Es tritt unter diesen Umständen zu einem Zeitpunkt auf, an dem der Druckgradient zwischen Vorhof und Ventrikel sein Maximum bereits überschritten hat und im Sinken begriffen ist. Dadurch wird E' möglicherweise überwiegend durch die Umverteilung des einströmenden Blutes beeinflusst und weniger durch den Füllungsdruck. E' ist also mit Einschränkungen zu verwenden. Das zeigt sich in der vorliegenden Studie eventuell daran, dass die Korrelation zwischen LVMDP und E' recht gering ausfällt (E'_{sept} : $r = 0.39$, $p = \text{n.s.}$; E'_{lat} : $r = 0.14$, $p = \text{n.s.}$).

Durch Kalzifizierung des Mitralringes, Klappenprothesen, Mitralringannuloplastie (Nagueh et al. 2009) oder bedingt durch eine Mitralinsuffizienz können die Messung von E' verfälscht werden (Ohte et al. 2001). Zudem führt die Dilatation des linken Ventrikels zu einer Veränderung der Mitralklappenringgeometrie, wodurch die korrekte Anlotung erschwert wird.

Eine bessere Korrelation zwischen den Parametern der Relaxation und E' ergab sich durch Verwendung des Parameters E/E' . τ korrelierte schwach (E/E'_{sept} : $r = 0.48$, $p < 0.05$) und dP/dt_{neg} etwas stärker (E/E'_{sept} :

$r = -0.71$, $p < 0.01$). Auch die Höhe des transmitralen diastolischen Einstroms E zeigte eine schwache Korrelation sowohl mit Tau ($r = 0.47$, $p < 0.05$) sowie eine gute Korrelation mit dP/dt_{neg} ($r = -0.81$, $p < 0.01$). E eignet sich auch beim Vorhofflimmern in diesem Patientengut zur Einschätzung von Tau (Sohn et al. 1999). Generell zeigt sich zudem, dass von E und E' abgeleitete Parameter stärker mit dP/dt_{neg} korrelierten (s. Tab. 6).

5.2.2 Strain-Rate-Imaging

Der Wert der Strain Rate Analyse mittels GDE hinsichtlich der Einschätzung der diastolischen Funktion ist bisher nur wenig untersucht. Die schon angesprochene Studie von Ten Brinke und Kollegen (Ten Brinke et al. 2010) untersuchte ebenfalls Parameter der Relaxation und deren Zusammenhang mit der longitudinalen Strain Rate während der isovolumetrischen Relaxation. Die beobachteten Ergebnisse sind denen der vorliegenden Studie sehr ähnlich. SR_{IVRT} korrelierte mit Tau auf einem nicht signifikanten Niveau negativ ($r = -0.39$, $p > 0.05$ vs. $R = -0.37$, $p > 0.05$) und mit dP/dt_{neg} auf signifikantem Niveau positiv ($r = 0.46$, $p < 0.05$ vs. $r = 0.55$, $p < 0.05$).

Die Arbeitsgruppe um Ten Brinke (Ten Brinke et al. 2010) verwendete zur Bestimmung der Strain Rate 2D-STE, in vorliegender Studie wurde der GDE verwendet. Auch das Verhältnis aus E/SR_{IVRT} wies ähnlich gute Ergebnisse auf. Noch signifikantere Korrelationen zwischen SR_{IVRT} und Tau beziehungsweise dP/dt_{neg} beobachteten Wang und Kollegen (Wang et al. 2007) im Tierexperiment. Damit scheinen diese Parameter eine neue Ergänzung zur Einschätzung der Relaxationsfähigkeit des linken Ventrikels zu sein, auch bei Patienten mit stark eingeschränkter systolischer Funktion. Kasner (Kasner et al. 2010) untersuchte Patienten mit diastolischer Herzinsuffizienz, also erhaltener systolischer Funktion, und konnte für dieses Patientengut feststellen, dass auch hier SR_{IVRT}

verkürzt ist. Als globaler Parameter wird die Strain Rate damit direkt zum Zeitpunkt der ebenfalls in der isovolumetrischen Relaxationsphase gemessenen invasiven Werte bestimmt. Die Korrelation zwischen SR_E und τ beziehungsweise dP/dt_{neg} ist wesentlich niedriger oder nicht vorhanden. Neben der aktiven Relaxation wird die Strain Rate in der frühen diastolischen Füllung zusätzlich von der Vorlast und Steifigkeit des Ventrikels beeinflusst (Park et al. 2006, Pislaru et al. 2004), während SR_{IVRT} vor der Mitralklappenöffnung auftritt und damit weniger durch Klappen- beziehungsweise Klappenringbewegungen verändert wird. Die Strain Rate während der isovolumetrischen Relaxation ist Ausdruck der globalen aktiven Entspannung des Myokards. Im Gegensatz zur Geschwindigkeitsmessung des Myokards während der Herzaktion werden hier aktive Vorgänge gemessen. Jedoch zeigte auch die globale Geschwindigkeit der frühen Diastole V_E eine Korrelation mit τ ($V_{E\ T(TVI)}$: $r = -0.48$, $p < 0.05$), nicht aber mit dP/dt_{neg} .

In einer Studie von Wakami und Kollegen (Wakami et al. 2008) zeigte sich eine Korrelation zwischen dem maximalen radialen Strain während der frühen Diastole S_E und Parametern der Relaxation wie τ und dP/dt_{neg} . Der radiale Strain wurde in vorliegender Studie nicht untersucht, ist aber aufgrund der Ergebnisse von Wakami für weitere Untersuchungen durchaus interessant.

5.3 Limitationen der Studie

Ein wichtiger zu berücksichtigender Faktor bei der Einschätzung der Studie ist die geringe Anzahl an inkludierten Patienten. Da die Phase-I-Studie zur Implantation des Drucksensors LVP-1000 multizentrisch durchgeführt wurde, wurden in der Abteilung für Herz- und Thoraxchirurgie am Universitätsklinikum Jena lediglich 5 Patienten eingeschlossen. Postoperativ verstarb ein Patient an einer Sepsis. Insofern ist offen, ob sich die Ergebnisse auch in einem größeren Kollektiv an

herzinsuffizienten Patienten abbilden ließen. Bei den vier über einen längeren Zeitraum nachbeobachteten Patienten zeigte der implantierte Drucksensor eine regelrechte Funktion.

Die Bestimmung der Strain Rate der isovolumetrischen Relaxationsphase mittels 2D-STE war aufgrund technischer Einschränkungen nicht möglich. Diese Erweiterung in dem verwendeten Programm ist in Anbetracht der vielversprechenden Ergebnisse hinsichtlich dieses Parameters sinnvoll.

Bei beiden Verfahren zur Analyse der Myokardfunktion mussten teilweise einige Segmente aus der Analyse exkludiert werden, da teilweise keine sinnvolle Nachverfolgung von Speckles beziehungsweise Messpunkten erfolgen konnte. Dies bedingt eine Veränderung der globalen longitudinalen Funktion. Ein weiterer, die Ergebnisse möglicherweise beeinflussender Faktor ist, dass zwar die Druckwerte der invasiven Messung durch die Abfrage automatisch über 2 Minuten gemittelt wurde, jedoch die Bestimmung der Zeitkonstante Tau nicht automatisch erfolgte und aus 3 manuellen Messungen gemittelt wurde. Dadurch ergaben sich eventuell Abweichungen, welche die Korrelationen zwischen den echokardiographischen Parametern und Tau einschränkten.

6. **Schlussfolgerung**

Bei Patienten mit schwerer systolischer Herzinsuffizienz ist die Abschätzung der linksventrikulären Füllungsdrücke über etablierte echokardiographische Parameter des transmitralen Einstroms wie E/A, IVRT und DT möglich. Als weniger gut geeignet stellten sich in dieser Patientengruppe die Parameter dar, welche von der Mitralringgeschwindigkeit abgeleitet wurden, wie E' und E/E' . Nur der relativ neue Parameter $E/(E' \times S')$ hatte hinsichtlich eines erhöhten LVMDP > 12 mmHg einen signifikanten prädiktiven Wert. Der LVEDP korrelierte insgesamt schwächer mit den untersuchten echokardiographischen Parametern.

Von den verschiedenen Methoden des Strain-Rate-Imaging abgeleitete Parameter zeigten keine Korrelationen zum linksventrikulären Füllungsdruck und sind in diesem Patientengut in vorliegender Untersuchung nicht sinnvoll verwendbar.

In der Einschätzung der Relaxationsfähigkeit des linken Ventrikels wiederum erbrachten Parameter des Strain-Rate-Imaging gute Ergebnisse. Die während der isovolumetrischen Relaxation gemessene Strain Rate spiegelt das Verhalten des Myokards in dieser Phase gut wieder. Für eine alleinige Einschätzung dieses funktionellen Aspektes der Diastole sind sie jedoch nicht geeignet und es benötigt bei Patienten mit systolischer Funktionsstörung auch die Untersuchung konventioneller Parameter der Echokardiographie. Hier zeigte sich überraschenderweise eine fehlende Korrelation zwischen der IVRT und Tau beziehungsweise dP/dt_{neg} , während vom frühen transmitralen Einstrom und der Bewegung des Mitralannulus abgeleitete Parameter gute Korrelationen zeigten.

Insgesamt ergab sich aus der Untersuchung kein hervorragender Parameter, welcher zur Einschätzung beider Aspekte der diastolischen Funktion geeignet ist. Die Bewertung der diastolischen Funktion ist durch eine Zusammenschau verschiedener etablierter und neuer Parameter möglich, muss aber immer unter Berücksichtigung möglicher begleitender

und beeinflussender Faktoren wie Klappenvitien, Geometriestörungen des linken Ventrikels, Vor- und Nachlastbedingungen sowie eventueller lokaler Veränderungen des Myokards erfolgen.

7. Literaturverzeichnis

- Agricola E, Galderisi M, Oppizzi M, Melisurgo G, Airolidi F, Margonato A. 2005. Doppler tissue imaging: a reliable method for estimation of left ventricular filling pressure in patients with mitral regurgitation. *Am Heart J*, 150 (3):610-615.
- Amundsen B, Helle-Valle T, Edvardsen T, Torp H, Crosby J, Lyseggen E, Støylen A, Ihlen H, Lima J, Smiseth O, Slørdahl S. 2006. Noninvasive myocardial strain measurement by speckle tracking echocardiography: validation against sonomicrometry and tagged magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol*, 47 (4):789-793.
- Asada-Kamiguchi J, Tabata T, Popovic Z, Greenberg N, Kim Y, Garcia M, Wallick D, Mowrey K, Zhuang S, Zhang Y, Mazgalev T, Thomas J, Grimm R. 2009. Non-invasive assessment of left ventricular relaxation during atrial fibrillation using mitral flow propagation velocity. *Eur J Echocardiogr*, 10 (7):826-832.
- Bell SP, Nyland L, Tischler MD, McNabb M, Granzier H, LeWinter MM. 2000. Alterations in the determinants of diastolic suction during pacing tachycardia. *Circ Res*, 87 (3):235-240.
- Bhatia R, Tu J, Lee D, Austin P, Fang J, Haouzi A, Gong Y, Liu P. 2006. Outcome of heart failure with preserved ejection fraction in a population-based study. *N Engl J Med*, 355 (3):260-269.
- Bruch C, Grude M, Müller J, Breithardt G, Wichter T. 2005. Usefulness of tissue Doppler imaging for estimation of left ventricular filling pressures in patients with systolic and diastolic heart failure. *Am J Cardiol*, 95 (7):892-895.

- Bruch C, Schmermund A, Marin D, Katz M, Bartel T, Schaar J, Erbel R. 2000. Tei-index in patients with mild-to-moderate congestive heart failure. *Eur Heart J*, 21 (22):1888-1895.
- Brun P, Tribouilloy C, Duval A, Iserin L, Meguira A, Pelle G, Dubois-Randé J. 1992. Left ventricular flow propagation during early filling is related to wall relaxation: a color M-mode Doppler analysis. *J Am Coll Cardiol*, 20 (2):420-432.
- Cheng CP, Noda T, Nozawa T, Little WC. 1993. Effect of heart failure on the mechanism of exercise-induced augmentation of mitral valve flow. *Circ Res*, 72 (4):795-806.
- Courtois M, Kovács SJ, Ludbrook PA. 1988. Transmitral pressure-flow velocity relation. Importance of regional pressure gradients in the left ventricle during diastole. *Circulation*, 78 (3):661-671.
- D'Souza K, Mooney D, Russell A, MacIsaac A, Aylward P, Prior D. 2005. Abnormal septal motion affects early diastolic velocities at the septal and lateral mitral annulus, and impacts on estimation of the pulmonary capillary wedge pressure. *J Am Soc Echocardiogr*, 18 (5):445-453.
- Diwan A, McCulloch M, Lawrie G, Reardon M, Nagueh S. 2005. Doppler estimation of left ventricular filling pressures in patients with mitral valve disease. *Circulation*, 111 (24):3281-3289.
- Dokainish H, Sengupta R, Pillai M, Bobek J, Lakkis N. 2008. Usefulness of new diastolic strain and strain rate indexes for the estimation of left ventricular filling pressure. *Am J Cardiol*, 101 (10):1504-1509.
- Duval-Moulin AM, Dupouy P, Brun P, Zhuang F, Pelle G, Perez Y, Teiger E, Castaigne A, Gueret P, Dubois-Randé JL. 1997. Alteration of left

ventricular diastolic function during coronary angioplasty-induced ischemia: a color M-mode Doppler study. *J Am Coll Cardiol*, 29 (6):1246-1255.

Feneley M, Kearney L, Farnsworth A, Shanahan M, Chang V. 1987. Mechanisms of the development and resolution of paradoxical interventricular septal motion after uncomplicated cardiac surgery. *Am Heart J*, 114 (1 Pt 1):106-114.

Firstenberg M, Greenberg N, Main M, Drinko J, Odabashian J, Thomas J, Garcia M. 2001. Determinants of diastolic myocardial tissue Doppler velocities: influences of relaxation and preload. *J Appl Physiol*, 90 (1):299-307.

Firstenberg M, Levine B, Garcia M, Greenberg N, Cardon L, Morehead A, Zuckerman J, Thomas J. 2000. Relationship of echocardiographic indices to pulmonary capillary wedge pressures in healthy volunteers. *J Am Coll Cardiol*, 36 (5):1664-1669.

Garcia M, Ares M, Asher C, Rodriguez L, Vandervoort P, Thomas J. 1997. An index of early left ventricular filling that combined with pulsed Doppler peak E velocity may estimate capillary wedge pressure. *J Am Coll Cardiol*, 29 (2):448-454.

Garcia MJ, Smedira NG, Greenberg NL, Main M, Firstenberg MS, Odabashian J, Thomas JD. 2000. Color M-mode Doppler flow propagation velocity is a preload insensitive index of left ventricular relaxation: animal and human validation. *J Am Coll Cardiol*, 35 (1):201-208.

Ghio S, Gavazzi A, Campana C, Inserra C, Klersy C, Sebastiani R, Arbustini E, Recusani F, Tavazzi L. 2001. Independent and additive prognostic value of right ventricular systolic function and

pulmonary artery pressure in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*, 37 (1):183-188.

Greenberg NL, Vandervoort PM, Firstenberg MS, Garcia MJ, Thomas JD. 2001. Estimation of diastolic intraventricular pressure gradients by Doppler M-mode echocardiography. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 280 (6):H2507-2515.

Grines C, Bashore T, Boudoulas H, Olson S, Shafer P, Wooley C. 1989. Functional abnormalities in isolated left bundle branch block. The effect of interventricular asynchrony. *Circulation*, 79 (4):845-853.

Hasegawa H, Little W, Ohno M, Brucks S, Morimoto A, Cheng H, Cheng C. 2003. Diastolic mitral annular velocity during the development of heart failure. *J Am Coll Cardiol*, 41 (9):1590-1597.

Heimdal A, Støylen A, Torp H, Skjaerpe T. 1998. Real-time strain rate imaging of the left ventricle by ultrasound. *J Am Soc Echocardiogr*, 11 (11):1013-1019.

Hein S, Arnon E, Kostin S, Schönburg M, Elsässer A, Polyakova V, Bauer EP, Klövekorn WP, Schaper J. 2003. Progression from compensated hypertrophy to failure in the pressure-overloaded human heart: structural deterioration and compensatory mechanisms. *Circulation*, 107 (7):984-991.

Hirota Y. 1980. A clinical study of left ventricular relaxation. *Circulation*, 62 (4):756-763.

Ho K, Anderson K, Kannel W, Grossman W, Levy D. 1993. Survival after the onset of congestive heart failure in Framingham Heart Study subjects. *Circulation*, 88 (1):107-115.

- Isaaz K, Thompson A, Ethevenot G, Cloez J, Brembilla B, Pernot C. 1989. Doppler echocardiographic measurement of low velocity motion of the left ventricular posterior wall. *Am J Cardiol*, 64 (1):66-75.
- Kasner M, Gaub R, Sinning D, Westermann D, Steendijk P, Hoffmann W, Schultheiss H, Tschöpe C. 2010. Global strain rate imaging for the estimation of diastolic function in HFNEF compared with pressure-volume loop analysis. *Eur J Echocardiogr*, 11 (9):743-751.
- Kasner M, Westermann D, Steendijk P, Gaub R, Wilkenshoff U, Weitmann K, Hoffmann W, Poller W, Schultheiss HP, Pauschinger M, Tschöpe C. 2007. Utility of Doppler echocardiography and tissue Doppler imaging in the estimation of diastolic function in heart failure with normal ejection fraction: a comparative Doppler-conductance catheterization study. *Circulation*, 116 (6):637-647.
- Kimura K, Takenaka K, Ebihara A, Okano T, Uno K, Fukuda N, Ando J, Fujita H, Morita H, Yatomi Y, Nagai R. 2011. Speckle Tracking Global Strain Rate E/E' Predicts LV Filling Pressure More Accurately Than Traditional Tissue Doppler E/E'. *Echocardiography*.
- Klein A, Burstow D, Tajik A, Zachariah P, Bailey K, Seward J. 1994. Effects of age on left ventricular dimensions and filling dynamics in 117 normal persons. *Mayo Clin Proc*, 69 (3):212-224.
- Korinek J, Wang J, Sengupta P, Miyazaki C, Kjaergaard J, McMahon E, Abraham T, Belohlavek M. 2005. Two-dimensional strain--a Doppler-independent ultrasound method for quantitation of regional deformation: validation in vitro and in vivo. *J Am Soc Echocardiogr*, 18 (12):1247-1253.

- Lang R, Bierig M, Devereux R, Flachskampf F, Foster E, Pellikka P, Picard M, Roman M, Seward J, Shanewise J, Solomon S, Spencer K, Sutton M, Stewart W. 2005. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr*, 18 (12):1440-1463.
- Lee D, Gona P, Vasan R, Larson M, Benjamin E, Wang T, Tu J, Levy D. 2009. Relation of disease pathogenesis and risk factors to heart failure with preserved or reduced ejection fraction: insights from the framingham heart study of the national heart, lung, and blood institute. *Circulation*, 119 (24):3070-3077.
- Leitman M, Lysyansky P, Sidenko S, Shir V, Peleg E, Binenbaum M, Kaluski E, Krakover R, Vered Z. 2004. Two-dimensional strain-a novel software for real-time quantitative echocardiographic assessment of myocardial function. *J Am Soc Echocardiogr*, 17 (10):1021-1029.
- Little W, Downes T. 1990. Clinical evaluation of left ventricular diastolic performance. *Prog Cardiovasc Dis*, 32 (4):273-290.
- Little W, Downes T, Applegate R. 1990. Invasive evaluation of left ventricular diastolic performance. *Herz*, 15 (6):362-376.
- Little W, Reeves R, Arciniegas J, Katholi R, Rogers E. 1982. Mechanism of abnormal interventricular septal motion during delayed left ventricular activation. *Circulation*, 65 (7):1486-1491.

- Mirsky I, Parmley W. 1973. Assessment of passive elastic stiffness for isolated heart muscle and the intact heart. *Circ Res*, 33 (2):233-243.
- Miyatake K, Yamagishi M, Tanaka N, Uematsu M, Yamazaki N, Mine Y, Sano A, Hirama M. 1995. New method for evaluating left ventricular wall motion by color-coded tissue Doppler imaging: in vitro and in vivo studies. *J Am Coll Cardiol*, 25 (3):717-724.
- Mornos C, Cozma D, Rusinaru D, Ionac A, Maximov D, Petrescu L, Dragulescu S. 2009. A novel index combining diastolic and systolic Tissue Doppler parameters for the non-invasive assessment of left ventricular end-diastolic pressure. *Int J Cardiol*, 136 (2):120-129.
- Mosterd A, Hoes A. 2007. Clinical epidemiology of heart failure. *Heart*, 93 (9):1137-1146.
- Mullens W, Borowski AG, Curtin RJ, Thomas JD, Tang WH. 2009. Tissue Doppler imaging in the estimation of intracardiac filling pressure in decompensated patients with advanced systolic heart failure. *Circulation*, 119 (1):62-70.
- Myreng Y, Smiseth O. 1990. Assessment of left ventricular relaxation by Doppler echocardiography. Comparison of isovolumic relaxation time and transmitral flow velocities with time constant of isovolumic relaxation. *Circulation*, 81 (1):260-266.
- Nagueh S, Middleton K, Kopelen H, Zoghbi W, Quiñones M. 1997. Doppler tissue imaging: a noninvasive technique for evaluation of left ventricular relaxation and estimation of filling pressures. *J Am Coll Cardiol*, 30 (6):1527-1533.

- Nagueh S, Sun H, Kopelen H, Middleton K, Khoury D. 2001. Hemodynamic determinants of the mitral annulus diastolic velocities by tissue Doppler. *J Am Coll Cardiol*, 37 (1):278-285.
- Nagueh S, Mikati I, Kopelen H, Middleton K, Quiñones M, Zoghbi W. 1998. Doppler estimation of left ventricular filling pressure in sinus tachycardia. A new application of tissue doppler imaging. *Circulation*, 98 (16):1644-1650.
- Nagueh S, Lakkis N, Middleton K, Spencer Wr, Zoghbi W, Quiñones M. 1999. Doppler estimation of left ventricular filling pressures in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*, 99 (2):254-261.
- Nagueh S, Appleton C, Gillebert T, Marino P, Oh J, Smiseth O, Waggoner A, Flachskampf F, Pellikka P, Evangelista A. 2009. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*, 22 (2):107-133.
- Neumann T, Biermann J, Erbel R, Neumann A, Wasem J, Ertl G, Dietz R. 2009. Heart failure: the commonest reason for hospital admission in Germany: medical and economic perspectives. *Dtsch Arztebl Int*, 106 (16):269-275.
- Ng AC, Tran dT, Newman M, Allman C, Vidaic J, Kadappu KK, Boyd A, Thomas L, Leung DY. 2008. Comparison of myocardial tissue velocities measured by two-dimensional speckle tracking and tissue Doppler imaging. *Am J Cardiol*, 102 (6):784-789.
- Nishimura R, Abel M, Hatle L, Tajik A. 1990. Relation of pulmonary vein to mitral flow velocities by transesophageal Doppler echocardiography. Effect of different loading conditions. *Circulation*, 81 (5):1488-1497.

- Ohte N, Narita H, Akita S, Kurokawa K, Hayano J, Kimura G. 2001. Striking effect of left ventricular systolic performance on propagation velocity of left ventricular early diastolic filling flow. *J Am Soc Echocardiogr*, 14 (11):1070-1074.
- Oki T, Tabata T, Yamada H, Wakatsuki T, Shinohara H, Nishikado A, Iuchi A, Fukuda N, Ito S. 1997. Clinical application of pulsed Doppler tissue imaging for assessing abnormal left ventricular relaxation. *Am J Cardiol*, 79 (7):921-928.
- Ommen SR, Nishimura RA, Appleton CP, Miller FA, Oh JK, Redfield MM, Tajik AJ. 2000. Clinical utility of Doppler echocardiography and tissue Doppler imaging in the estimation of left ventricular filling pressures: A comparative simultaneous Doppler-catheterization study. *Circulation*, 102 (15):1788-1794.
- Packer M, Lee WH, Kessler PD, Gottlieb SS, Bernstein JL, Kukin ML. 1987. Role of neurohormonal mechanisms in determining survival in patients with severe chronic heart failure. *Circulation*, 75 (5 Pt 2):IV80-92.
- Palka P, Lange A, Fleming A, Donnelly J, Dutka D, Starkey I, Shaw T, Sutherland G, Fox K. 1997. Differences in myocardial velocity gradient measured throughout the cardiac cycle in patients with hypertrophic cardiomyopathy, athletes and patients with left ventricular hypertrophy due to hypertension. *J Am Coll Cardiol*, 30 (3):760-768.
- Park T, Nagueh S, Khoury D, Kopelen H, Akrivakis S, Nasser K, Ren G, Frangogiannis N. 2006. Impact of myocardial structure and function postinfarction on diastolic strain measurements: implications for assessment of myocardial viability. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 290 (2):H724-731.

- Perk G, Tunick P, Kronzon I. 2007. Non-Doppler two-dimensional strain imaging by echocardiography--from technical considerations to clinical applications. *J Am Soc Echocardiogr*, 20 (3):234-243.
- Pislaru C, Abraham T, Belohlavek M. 2002. Strain and strain rate echocardiography. *Curr Opin Cardiol*, 17 (5):443-454.
- Pislaru C, Bruce CJ, Anagnostopoulos PC, Allen JL, Seward JB, Pellikka PA, Ritman EL, Greenleaf JF. 2004. Ultrasound strain imaging of altered myocardial stiffness: stunned versus infarcted reperfused myocardium. *Circulation*, 109 (23):2905-2910.
- Redfield M, Jacobsen S, Burnett JJ, Mahoney D, Bailey K, Rodeheffer R. 2003. Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: appreciating the scope of the heart failure epidemic. *JAMA*, 289 (2):194-202.
- Ritzema J, Troughton R, Melton I, Crozier I, Doughty R, Krum H, Walton A, Adamson P, Kar S, Shah P, Richards M, Eigler N, Whiting J, Haas G, Heywood J, Frampton C, Abraham W, Group HGHS-TiSHFPHS. 2010. Physician-directed patient self-management of left atrial pressure in advanced chronic heart failure. *Circulation*, 121 (9):1086-1095.
- Rivas-Gotz C, Manolios M, Thohan V, Nagueh S. 2003a. Impact of left ventricular ejection fraction on estimation of left ventricular filling pressures using tissue Doppler and flow propagation velocity. *Am J Cardiol*, 91 (6):780-784.
- Rivas-Gotz C, Khoury D, Manolios M, Rao L, Kopelen H, Nagueh S. 2003b. Time interval between onset of mitral inflow and onset of early diastolic velocity by tissue Doppler: a novel index of left ventricular

relaxation: experimental studies and clinical application. *J Am Coll Cardiol*, 42 (8):1463-1470.

Roes SD, Mollema SA, Lamb HJ, van der Wall EE, de Roos A, Bax JJ. 2009. Validation of echocardiographic two-dimensional speckle tracking longitudinal strain imaging for viability assessment in patients with chronic ischemic left ventricular dysfunction and comparison with contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *Am J Cardiol*, 104 (3):312-317.

Rossi A, Cicoira M, Golia G, Anselmi M, Zardini P. 2001. Mitral regurgitation and left ventricular diastolic dysfunction similarly affect mitral and pulmonary vein flow Doppler parameters: the advantage of end-diastolic markers. *J Am Soc Echocardiogr*, 14 (6):562-568.

Serri K, Reant P, Lafitte M, Berhouet M, Le Bouffos V, Roudaut R, Lafitte S. 2006. Global and regional myocardial function quantification by two-dimensional strain: application in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*, 47 (6):1175-1181.

Shanks M, Antoni ML, Hoke U, Bertini M, Ng AC, Auger D, Marsan NA, van Erven L, Holman ER, Schalij MJ, Bax JJ, Delgado V. 2011. The effect of cardiac resynchronization therapy on left ventricular diastolic function assessed with speckle-tracking echocardiography. *Eur J Heart Fail*, 13 (10):1133-1139.

Slama M, Ahn J, Peltier M, Maizel J, Chemla D, Varagic J, Susic D, Tribouilloy C, Frohlich E. 2005. Validation of echocardiographic and Doppler indexes of left ventricular relaxation in adult hypertensive and normotensive rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 289 (3):H1131-1136.

- Smiseth OA, Steine K, Sandbaek G, Stugaard M, Gjolberg T. 1998. Mechanics of intraventricular filling: study of LV early diastolic pressure gradients and flow velocities. *Am J Physiol*, 275 (3 Pt 2):H1062-1069.
- Søgaard P, Egeblad H, Kim W, Jensen H, Pedersen A, Kristensen B, Mortensen P. 2002. Tissue Doppler imaging predicts improved systolic performance and reversed left ventricular remodeling during long-term cardiac resynchronization therapy. *J Am Coll Cardiol*, 40 (4):723-730.
- Sohn DW, Song JM, Zo JH, Chai IH, Kim HS, Chun HG, Kim HC. 1999. Mitral annulus velocity in the evaluation of left ventricular diastolic function in atrial fibrillation. *J Am Soc Echocardiogr*, 12 (11):927-931.
- Sohn DW, Chai IH, Lee DJ, Kim HC, Kim HS, Oh BH, Lee MM, Park YB, Choi YS, Seo JD, Lee YW. 1997. Assessment of mitral annulus velocity by Doppler tissue imaging in the evaluation of left ventricular diastolic function. *J Am Coll Cardiol*, 30 (2):474-480.
- Suffoletto M, Dohi K, Cannesson M, Saba S, Gorcsan Jr. 2006. Novel speckle-tracking radial strain from routine black-and-white echocardiographic images to quantify dyssynchrony and predict response to cardiac resynchronization therapy. *Circulation*, 113 (7):960-968.
- Sundereswaran L, Nagueh S, Vardan S, Middleton K, Zoghbi W, Quiñones M, Torre-Amione G. 1998. Estimation of left and right ventricular filling pressures after heart transplantation by tissue Doppler imaging. *Am J Cardiol*, 82 (3):352-357.

- Sutherland G, Stewart M, Groundstroem K, Moran C, Fleming A, Guell-Peris F, Riemersma R, Fenn L, Fox K, McDicken W. Color Doppler myocardial imaging: a new technique for the assessment of myocardial function. *J Am Soc Echocardiogr*, 7 (5):441-458.
- Takatsuji H, Mikami T, Urasawa K, Teranishi J, Onozuka H, Takagi C, Makita Y, Matsuo H, Kusuoka H, Kitabatake A. 1996. A new approach for evaluation of left ventricular diastolic function: spatial and temporal analysis of left ventricular filling flow propagation by color M-mode Doppler echocardiography. *J Am Coll Cardiol*, 27 (2):365-371.
- Tei C, Nishimura R, Seward J, Tajik A. 1997. Noninvasive Doppler-derived myocardial performance index: correlation with simultaneous measurements of cardiac catheterization measurements. *J Am Soc Echocardiogr*, 10 (2):169-178.
- Tei C, Ling L, Hodge D, Bailey K, Oh J, Rodeheffer R, Tajik A, Seward J. 1995. New index of combined systolic and diastolic myocardial performance: a simple and reproducible measure of cardiac function--a study in normals and dilated cardiomyopathy. *J Cardiol*, 26 (6):357-366.
- Ten Brinke E, Bertini M, Klautz R, Antoni M, Holman E, van de Veire N, Bax J, Steendijk P. 2010. Noninvasive estimation of left ventricular filling pressures in patients with heart failure after surgical ventricular restoration and restrictive mitral annuloplasty. *J Thorac Cardiovasc Surg*.
- Tschöpe C, Paulus W. 2009. Is echocardiographic evaluation of diastolic function useful in determining clinical care? Doppler echocardiography yields dubious estimates of left ventricular diastolic pressures. *Circulation*, 120 (9):810-820; discussion 820.

- Vasan R, Larson M, Benjamin E, Evans J, Reiss C, Levy D. 1999. Congestive heart failure in subjects with normal versus reduced left ventricular ejection fraction: prevalence and mortality in a population-based cohort. *J Am Coll Cardiol*, 33 (7):1948-1955.
- Vignola P, Boucher C, Curfman G, Walker H, Shea W, Dinsmore R, Pohost G. 1979. Abnormal interventricular septal motion following cardiac surgery: clinical, surgical, echocardiographic and radionuclide correlates. *Am Heart J*, 97 (1):27-34.
- Voigt J, Lindenmeier G, Exner B, Regenfus M, Werner D, Reulbach U, Nixdorff U, Flachskampf F, Daniel W. 2003a. Incidence and characteristics of segmental postsystolic longitudinal shortening in normal, acutely ischemic, and scarred myocardium. *J Am Soc Echocardiogr*, 16 (5):415-423.
- Voigt J, Exner B, Schmiedehausen K, Huchzermeyer C, Reulbach U, Nixdorff U, Platsch G, Kuwert T, Daniel W, Flachskampf F. 2003b. Strain-rate imaging during dobutamine stress echocardiography provides objective evidence of inducible ischemia. *Circulation*, 107 (16):2120-2126.
- Wakami K, Ohte N, Sakata S, Kimura G. 2008. Myocardial radial strain in early diastole is useful for assessing left ventricular early diastolic function: comparison with invasive parameters. *J Am Soc Echocardiogr*, 21 (5):446-451.
- Wang J, Khoury D, Thohan V, Torre-Amione G, Nagueh S. 2007. Global diastolic strain rate for the assessment of left ventricular relaxation and filling pressures. *Circulation*, 115 (11):1376-1383.

- Weil J, Eschenhagen T, Hirt S, Magnussen O, Mittmann C, Remmers U, Scholz H. 1998. Preserved Frank-Starling mechanism in human end stage heart failure. *Cardiovasc Res*, 37 (2):541-548.
- Weisfeldt M, Scully H, Frederiksen J, Rubenstein J, Pohost G, Beierholm E, Bello A, Daggett W. 1974. Hemodynamic determinants of maximum negative dP-dt and periods of diastole. *Am J Physiol*, 227 (3):613-621.
- Weiss J, Frederiksen J, Weisfeldt M. 1976. Hemodynamic determinants of the time-course of fall in canine left ventricular pressure. *J Clin Invest*, 58 (3):751-760.
- Wilkenshoff U, Sovany A, Wigström L, Olstad B, Lindström L, Engvall J, Janerot-Sjöberg B, Wranne B, Hatle L, Sutherland G. 1998. Regional mean systolic myocardial velocity estimation by real-time color Doppler myocardial imaging: a new technique for quantifying regional systolic function. *J Am Soc Echocardiogr*, 11 (7):683-692.
- Yamamoto K, Nishimura RA, Burnett JC, Redfield MM. 1997. Assessment of left ventricular end-diastolic pressure by Doppler echocardiography: contribution of duration of pulmonary venous versus mitral flow velocity curves at atrial contraction. *J Am Soc Echocardiogr*, 10 (1):52-59.
- Yoshida T, Mori M, Nimura Y, Hikita G, Taka Gishi S, Nakanishi K, Satomura S. 1961. Analysis of heart motion with ultrasonic Doppler method and its clinical application. *Am Heart J*, 61:61-75.

8. Anhang

8.1 Danksagung

Herrn PD Dr. med. T. Pörner danke ich für die Überlassung des Themas und für seine Unterstützung während der gesamten Arbeit.

Ganz besonders danke ich Herrn Dr. B. Göbel und Frau Dr. C. Schmidt-Winter für ihre vorbildliche fachliche Betreuung bei der Auswertung der Daten und Erstellung der Dissertation.

Sehr herzlich möchte ich mich bei meiner Familie und meinem Freund Sebastian Zelder für die unendliche Geduld und Unterstützung bedanken.

Den Ärzten und Ärztinnen und Schwestern der Kardiologischen Ambulanz möchte ich für ihre stets freundliche Unterstützung bei technischen oder organisatorischen Problemen bedanken.

8.2 Ehrenwörtliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass mir die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität bekannt ist,

ich die Dissertation selbst angefertigt habe und alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönlichen Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben sind,

mich folgende Personen bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskripts unterstützt haben: PD Dr. med. T.-C. Pörner, Dr. med. B. Göbel und Dr. med. C. Schmidt-Winter,

die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen wurde und dass Dritte weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen von mir für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen,

dass ich die Dissertation noch nicht als Prüfungsarbeit für eine staatliche oder andere wissenschaftliche Prüfung eingereicht habe und

dass ich die gleiche, eine in wesentlichen Teilen ähnliche oder eine andere Abhandlung nicht bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht habe.

Arnstadt, 19.12.2011

Eva Luthardt